



Synthèse totale de l'analogue de la puromycine bloquée en conformation sud à partir d'une stratégie de cyclisation intramoléculaire de Kulinkovich – De Meijere

Marc-Olivier Charlin

► To cite this version:

Marc-Olivier Charlin. Synthèse totale de l'analogue de la puromycine bloquée en conformation sud à partir d'une stratégie de cyclisation intramoléculaire de Kulinkovich – De Meijere. Chimie organique. Université Claude Bernard - Lyon I, 2015. Français. NNT : 2015LYO10013 . tel-01284626

HAL Id: tel-01284626

<https://theses.hal.science/tel-01284626>

Submitted on 8 Mar 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



N° ordre : 2015-13

Thèse présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Par

CHARLIN Marc-Olivier

Sujet

**Synthèse totale de l'analogue de la puromycine bloquée en
conformation sud à partir d'une stratégie de cyclisation
intramoléculaire de Kulinkovich – De Meijere**

Soutenance prévue le 23/02/2015 devant la commission d'examen

MICKAEL SMIETANA

Rapporteur

ARNAUD HAUDRECHY

Rapporteur

MAURICE MEDEBIELLE

Examineur

PIERRE STRAZEWSKI

Directeur

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

Vice-président du Conseil Scientifique

Directeur Général des Services

M. François-Noël GILLY

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Philippe LALLE

M. le Professeur Germain GILLET

M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Faculté d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Directeur : M. le Professeur P. FARGE

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

Département Sciences de la Terre

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Polytech Lyon

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Institut Universitaire de Formation des Maîtres

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. le Professeur F. DE MARCHI

Directeur : M. le Professeur F. FLEURY

Directeur : Mme le Professeur H. PARROT

Directeur : M. N. SIAUVE

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Directeur : M. le Professeur A. GOLDMAN

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Directeur : Mme S. FLECK

Directeur : Mme la Professeure I. DANIEL

Directeur : M. C. COLLIGNON

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Directeur : M. P. FOURNIER

Directeur : M. G. PIGNAULT

Directeur : M. C. VITON

Directeur : M. A. MOUGNIOTTE

Administrateur provisoire : M. N. LEBOISNE

Remerciements

Cette thèse a été effectuée dans le laboratoire de chimie organique II (LCO_{II}) au sein de l'équipe SysChem dirigée par le Pr. PIERRE STRAZEWSKI. Je tiens à lui exprimer toute ma reconnaissance pour son accueil, son encadrement durant les trois années du contrat. Je le remercie également pour ses conseils avisés et pour la confiance qu'il m'a accordée ainsi que pour l'autonomie qu'il m'a permis d'acquérir.

De sincères remerciements s'adressent également au Pr. PETER GOEKJIAN, pour le profond intérêt qu'il a porté à cette thèse, pour ses remarques précieuses, ses idées, sa gentillesse au quotidien ainsi que son aide permanente.

Un grand merci également au Dr. VICTOR MARQUEZ pour ses conseils, ses idées concernant le projet ainsi que pour sa gentillesse et son accessibilité lors de nos nombreux échanges.

Messieurs MICKAEL SMIETANA (Professeur à l'Université de Montpellier 2, Institut des Biomolécules Max Mousseron), ARNAUD HAUDRECHY (Professeur à l'Université de Reims Champagne – Ardenne, UFR des Sciences Exactes et Naturelles) et MAURICE MEDEBIELLE (Directeur de recherche au CNRS, Université Claude Bernard Lyon 1) qui m'ont fait l'honneur d'être membre du jury, qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude.

De grands remerciements également pour :

- La Région Rhône-Alpes pour m'avoir accordé un financement de 3 ans.
- Dr SEBASTIEN VIDAL, Dr DAVID GUEYRARD, Dr DOMINIQUE LAFOND pour toute l'aide qu'ils m'ont apporté au quotidien me consacrant du temps et répondant à mes nombreuses interrogations.
- LYDIE RUIZ pour tes conseils et ta bonne humeur ainsi que pour l'ensemble des commandes que tu as effectué pour moi avec le sourire, sans jamais faire d'erreurs.
- Mes anciens collègues et collègues actuels :

HUU VINH TRINH, pour le soutien, les conseils et l'ensemble des discussions constructives et intéressantes que nous avons eu pendant deux ans concernant nos projets respectifs. Merci également de m'avoir remonté le moral lorsque les résultats expérimentaux ne suivaient pas.

JOSEPH D'ATTOMA, le grand bricoleur du laboratoire. Merci pour tes nombreux conseils et ton aide précieuse pour réparer les pompes, évaporateur rotatif, etc.

DAVID GOYARD, AUDRICK ROUSSET, SAMUEL HABIB, ARNAUD COMTE pour votre sens de l'humour permettant de décrocher totalement lors des pauses déjeunées.

Je remercie également l'ensemble des doctorants des laboratoires de l'ICBMS pour leur bonne humeur et leur accessibilité au quotidien ainsi que pour leur gentillesse dans nos échanges fréquents de bons procédés (Matériel, produits chimiques, etc.).

Pour finir, je souhaite plus personnellement adresser de vifs et profonds remerciements à ma compagne Cécile pour sa compréhension, et pour m'avoir remonté le moral et soutenu dans tous les moments difficiles que j'ai traversé lors de ces trois dernières années.

Je prie tous ceux que j'oublie de me pardonner mais vous savez que vous avez évidemment votre place ici.

Liste des Abréviations

A	adénosine
Å	angstrom
A2451	adénosine 2451 du PTC
A76	adénine terminale des ARNt-pep
aa	acide aminé
aa-ARNt	ARNt aminoacylé
aa-ARNtEF-Tu·GTP	complexe ternaire
ACC	1-aminocyclopropanecarboxylic acid
AcOH	acide acétique
ADA	adénine déaminase
Ade	adénine
ADN	acide désoxyribonucléique
AE ou AcOEt	acétate d'éthyle
ARN	acide ribonucléique
ARNm	acide ribonucléique messenger
ARNr	acide ribonucléique ribosomique
ARNt	acide ribonucléique de transfert
AZT	azidothymidine
B	base nucléique ou nucléobase
BAIB	diacétoxyiodobenzene
BNA	Bridged nucleic Acids
Boc	tert-butoxycarbonyl
C	cytidine
CCdA	trinuécléotide
CCM	chromatographie sur couche mince
CDA	cytidine déaminase
CHCl ₃	chloroforme
CuBr.SMe ₂	bromure de cuivre complexé au diméthyl sulfide
Cyt	cytosine
DC	decoding center
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DCM	dichlorométhane
DCE	1,2-dichloroéthane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIAD	azodicarboxylate de diisopropyle

DIC	N,N'-diisopropylcarbodiimide
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
dN	déoxynucléotide
dNK	désoxyribonucléotide kinase
DP	diphosphate
DPPA	Diphenyl phosphoryl azide
EDCI	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
EF-G	facteur d'élongation G
EF-Tu	facteur d'élongation thermo instable
EP	éther de Pétrole
EtOH	éthanol
fMet	formyl méthionine
Fmoc	9-Fluorenylméthoxycarbonyle
G	guanosine
Gua	guanine
h	heure
hCNT	human Concentrative Nucleoside Transporters
hENT	human Equilibrative Nucleoside Transporters
Hex	hexane
HOBt	hydroxybenzotriazole
HRMS	spectre de masse haute résolution
HSV	Herpes Virus Simplex
Hyp	hypoxanthine
Hz	hertz
I	inosine
IF	facteur d'initiation
i.e.	c'est-à-dire
K	kinase
LNA	Locked Nucleic Acids
MeOH	methanol
Min	minute
Mp	point de fusion
MS	molecular sieves
N	ribonucléotide
NADH	nicotinamide adénine dinucléotide
NDP	nucléoside diphosphate

NDPK	nucléoside diphosphate kinase
(N)-MC	méthanocarbacycle en conformation nord
NMPK	nucléoside monophosphate kinase
NTP	nucleoside triphosphate
NOE	Nuclear Overhauser Effect
PAN	puromycine aminonucléoside
PCC	pyridinium chlorochromate
PDC	pyridinium dichromate
Pi	phosphate
PPi	pyrophosphate
ppm	partie par millions
PRPP	phosphoribosylpyrophosphate
PTC	Peptidyl Transfer Center
Pyr	pyridine
R _f	rapport frontal
RMN	résonance magnétique nucléaire
RN	ribonucléoside
RT	reverse transcriptase
rt	room temperature
RX	rayons X
S	Svedberg
SD	Shine Dalgarno
SM	spectre de masse
(S)-MC	méthanocarbacycle en conformation sud
T	thymidine
TA	température ambiante
Taddol	ligand énantio pure de titane
TBAI	tetrabutylammonium iodide
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBDMS	tert-butyldimethylsilyl
TBDPS	tert-butyldiphenylsilyl
TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
THF	tétrahydrofurane
Thy	thymine
TMEDA	N,N,N',N'-tétraméthyléthylènediamine
Tol	Toluène
TP	triphosphate
U	uridine

U2620	uridine 2620 du PTC
UCK	uridine-cytidine kinase
Ura	uracile
3'-UTR	three prime untranslated region

Résumé de la thèse

Isolé d'une bactérie, *Streptomyces alboniger*, la puromycine est un nucléoside antibiotique naturel du fait de sa ressemblance structurale avec l'adénosine terminale de l'extrémité 3' de l'ARNt - aminoacyl. Grâce à cette similarité, cette petite molécule, qui peut diffuser au sein du site A (actif) du ribosome, a la faculté d'inhiber la synthèse protéique. La puromycine est exploitée seulement comme outils pour la recherche fondamentale. En effet, elle n'a encore jamais été exploitée à des fins thérapeutiques chez l'homme car elle est à l'origine de la métabolisation d'un produit toxique.

A la suite des travaux du Dr Benoit Michel sur l'analogue nord de la puromycine, l'objectif du projet a été de confectionner un analogue carbocyclique de la puromycine, dont le ribofuranose est bloqué en conformation sud à l'aide d'un pont cyclopropane. L'étape ultérieure serait le test et la comparaison de l'activité dans le ribosome de la molécule obtenue avec celle des analogues précédemment synthétisés. De plus, ces études biochimiques pourraient démontrer si l'équilibre conformationnel du ribofuranose participe ou non à la catalyse du transfert peptidique au même titre que l'hydroxyle 2' de l'A2451 du peptidyle transférase center.

Dans la synthèse énantiosélective de l'analogue sud de la puromycine, la plus grande difficulté vient de l'introduction stéréosélective de l'azote se trouvant en jonction de cycle à 3 et 5 chaînons. Dans le but de mettre au point une synthèse la plus courte possible nous avons décidé de former le carbocycle contenant l'azote correctement installé en une seule étape dite de cyclisation intramoléculaire de Kulinkovich – De Meijere. Dans le cas idéal ou la réaction marche convenablement, l'ensemble des 5 centres asymétriques présents de la molécule serait dans la stéréochimie optimale pour la suite de la synthèse.

Après de nombreux problèmes, l'objectif directeur du projet a été quelque peu modifié mais est resté l'essai, voir l'optimisation de cette réaction intramoléculaire dans le but de confirmer ou d'infirmer la validité du chemin réactionnel choisi dès le départ.

Mots Clés : Synthèse, Puromycine, Nucléosides, Méthanocarbacycle, Ribosome, Kulinkovich-De Meijere, Transfert peptidique.

Manuscript Abstract

Title of the PhD Manuscript:

Isolated by a bacterium, *Streptomyces Alboniger*, the puromycine is a natural nucleoside antibiotic because of its structural similarity with the terminal adenosine of the extremity 3' of the ARNt-aminoacyl. Thanks to this resemblance, this small molecule, which can spread within the site A of the ribosome, is able to inhibit the protein synthesis. The puromycine is used only as tools for the basic research. Indeed, it was still never run in therapeutics purposes insofar as it is at the origin of the metabolization of a toxic product.

Following the work of Dr Benoit Michel on the north analogue of the puromycine, the aim of the project is to synthesize a carbocyclique analogue of the puromycine, whose ribofuranose is blocked in south conformation by means of cyclopropyl bridge. The later step would be the test and the comparison of the activity in the ribosome of the molecule obtained with that of analogues previously synthesized. Furthermore, these biochemical studies could demonstrate if the conformational equilibrium of the ribofuranose participates or not in the catalysis of the peptide transfer as well as the hydroxyl 2' of A2451 of the peptidyle transferase center.

In the enantioselective synthesis of the south analogue of the puromycine, the highest difficulty comes from the stereoselective introduction of the nitrogen which is found in junction of cycle in 3 and 5 links. With the aim of working out the shortest possible synthesis we decided to form the carbocycle bicyclo[3,1,0]hexane, with the nitrogen correctly set up, in a single step called intramolecular Kulinkovich-De Meijere cyclization. In the ideal case the reaction works suitably, all five asymmetrics contiguous centers of the carbocycle would be obtained in the optimal stereochemistry for next step of the synthesis.

After numerous problems, the guiding objective of the project was a little modified but stayed the try and the optimization of this intramolecular reaction with the aim of confirming or invalidating the cogency of the reactive pathway chosen from the beginning.

Keywords: Synthesis, Puromycin, Nucleosides, Methanocarbacycle, Ribosome, Kulinkovich-De Meijere Coupling, Peptide Transfer.

Sommaire

Remerciements	5
Liste des Abréviations	7
Résumé de la thèse	11
Manuscript Abstract	12
Sommaire	13
Chapitre 1 - Introduction au projet de thèse	21
A. La biosynthèse des protéines	21
A.I. Un code génétique universel pour tous les êtres vivants	21
A.I.1. La protéine résultat de l'expression des gènes	21
A.I.2. L'Acide ribonucléique messager : ARNm	21
A.I.3. Notion de codon et de code génétique	22
A.II. Présentation des acteurs de la traduction	23
A.II.1. Les ribosomes	23
A.II.1.1. Constitution des ribosomes eucaryotiques et procaryotiques	23
A.II.1.2. Structure et caractéristiques	24
A.II.2. Les Acides ribonucléiques de transfert : ARNt	25
A.II.2.1. Structure des ARNt	25
A.II.2.2. Principaux rôles des ARNt	26
A.II.2.3. Activation des aminoacides	26
A.III. La biosynthèse des protéines	28
A.III.1. Description du processus	28
A.III.2. Formation de la liaison peptidique	30
A.III.2.1. Formation de la liaison peptidique par aminolyse	30
A.III.2.2. Formation d'intermédiaire tétraédrique lors du transfert peptidique	31
A.III.2.3. Etat de transition probable pour la réaction de transfert peptidique	32
A.III.3. Stratégies évoquées pour la catalyse du transfert peptidique	33

A.III.3.1. L'origine entropique	33
A.III.3.2. Rôle de la molécule d'eau dans le transfert peptidique	34
A.III.3.3. L'hydroxyle 2' de l'A76 de l'ARNt-peptidyle	34
A.III.3.4. Le rôle de l'A2451 puis de son hydroxyle en position 2'	35
A.III.3.4.a. Travaux de Yarus puis de Strobel	35
A.III.3.4.b. Rôle de l'hydroxyle 2' de l'A2451	36
B. La Puromycine : inhibiteur du transfert peptidique	38
B.I. Généralité sur la Puromycine	38
B.I.1. Définition, origine, et activités	38
B.I.2. Mode d'action de la Puromycine	39
B.I.3. Activités biologiques de la Puromycine	40
B.I.4. Les groupes fonctionnels de la Puromycine nécessaires à son activité biologique	41
B.II. Toxicité de la Puromycine	42
B.II.1. Formation des ribonucléotides et des désoxyribonucléotides	43
B.II.1.1. Synthèse des ribonucléotides par la voie <i>de Novo</i>	43
B.II.1.1.a. Synthèse des ribonucléotides pyrimidiques	43
B.II.1.1.b. Synthèse des ribonucléotides puriques	44
B.II.1.2. Synthèse des ribonucléotides par la voie de récupération	45
B.II.1.3. Enzymes de phosphorylation des ribonucléotides	46
B.II.2. D'où vient la toxicité de la Puromycine ?	48
B.II.2.1. PAN aminonucléoside : molécule toxique induite par la puromycine	48
B.II.2.2. Explication de sa formation dans l'organisme	48
C. Nucléosides à Conformation Bloquée Nord et Sud	50
C.I. Equilibre conformationnel des ribonucléosides	50
C.I.1. Introduction	50
C.I.2. Explication des équilibres pseudo-rotationnels du ribofuranose	51
C.I.3. Nucléosides restreints en conformation nord	53
C.I.4. Nucléosides restreints en conformation sud	56

C.I.5. Quelques nucléosides en conformation est.....	58
C.II. Pourquoi l'utilisation du bicyclo[3,1,0]hexane comme bio-isostère des conformations du ribofuranose.....	59
C.II.1. Conformations pseudo-bateau exclusives	60
C.II.2. Annuaire des divers nucléosides carbonés Nord et Sud déjà synthétisés.....	62
C.II.3. Utilisation biochimique des composés (S), (N)-méthanocarba-nucléosides.....	64
C.II.3.1. Généralité	64
C.II.3.2. Kinase virale telle que HSV-tk	65
C.II.3.3. Kinase cellulaire.....	67
D. Objectifs de la thèse.....	68
D.I. Stratégies proposées pour la catalyse du transfert peptidique dans les différents sites ribosomales.....	68
D.I.1. Influence de la conformation du ribofuranose de l'adénosine terminale de l'ARNt-aminoacylé sur la catalyse peptidique au sein du site A du ribosome.....	69
D.I.1.1. Conformation adoptée par le ribofuranose au sein de l'ARNt-aminoacylé en solution et du complexe ternaire	69
D.I.1.2. Conformations probables adoptées par le ribofuranose au sein du site A du ribosome	70
D.I.2. Hypothèse du laboratoire sur la catalyse du transfert peptidique dans le ribosome	71
D.II. Bibliothèque des analogues de la puromycine à conformations bloquées nord et sud déjà synthétisés en série ribo et désoxyribo	73
D.II.1. Généralité sur les analogues bicycliques ciblés et déjà synthétisés	73
D.II.2. Synthèse de l'analogue nord de la puromycine (2008) ^[115a]	74
D.II.3. Voies de synthèses envisagées pour l'analogue sud de la Puromycine	76
D.II.3.1. A partir de la délocalisation d'une double liaison d'un intermédiaire avancé de la synthèse du composé nord.....	77
D.II.3.2. A partir d'une réaction de métathèse cyclisante pour former le cycle carboné à 5 chaînons.....	79
D.II.3.2.a. Aspect rétro-synthétique de cette méthodologie	79
D.II.3.2.b. Voie envisagée de l'analogue sud par l'intermédiaire de Jeong	80

D.II.3.3. A partir d'une réaction de Kulinkovich – De Meijere pour la formation d'un bicyclo[3,1,0]hexane en une seule étape	82
D.II.3.3.a. Troisième rétro-synthèse envisagée	82
D.II.3.3.b. Synthèse de l'analogue sud par la voie de Kulinkovich – De Meijere	83
Chapitre 2 : Mise au point d'une voie de synthèse totale et efficace pour les précurseurs de type Kulinkovich	85
A. Ajout du groupement vinyloxy par substitution nucléophile sur un carbone sp^3 possédant un groupement partant	85
A.I. Essai de vinylation sur l'amide ciblé	85
A.I.1. Aspect rétro-synthétique de l'amide visé	85
A.I.2. Ouverture de la lactone par la Dibenzylamine	86
A.I.2.1. Exploration des conditions de la littérature à disposition	86
A.I.2.2. Exploration des différentes conditions utilisées pour l'ouverture	86
A.I.2.2.a. Sans utiliser de base ni acide de Lewis pour coordonner l'amine	86
A.I.2.2.b. Ouverture préalable de la lactone pour former le carboxylate	87
A.I.2.2.c. Par augmentation de la nucléophilie de la dibenzylamine : formation in situ de l'ion dibenzylamidure à l'aide d'une base	87
A.I.3. Formation d'un bon groupement partant sur l'hydroxyle secondaire de l'amide	88
A.I.3.1. Essai de méthylation/tosylation	88
A.I.3.2. Substitution one-pot du méthyle formé par un magnésien	89
A.I.4. Synthèse de la (2R,3R,4R)-N,N-dibenzyl-2,3,5-tris(benzyloxy)-4-hydroxypentanoylamide	91
A.I.4.1. Voie de synthèse employée pour former l'amide tertiaire tribenzylé	91
A.I.4.2. Essai de formation d'un groupement partant sur l'hydroxyle en position 4	91
A.II. Essai de création de liaison C-C à partir d'un hydroxyle sur un modèle simplifié	92
A.II.1. Préparation des composés ciblés	92
A.II.2. Essais de vinylation sur les composés méthyles, tosyles, triflates et halogénés	93
A.II.3. Recherche bibliographique plus ciblée	94
A.II.4. Protocole de Kambe et protocole de Liu	95
A.II.4.1. Application du protocole de Kambe sur le 4-Phényl-2-butanol	95

A.II.4.2. Application du protocole de Kambe sur un modèle issu de la chimie des sucres...	95
A.II.4.3. Application du protocole de Liu sur le 4-Phényl-2-butanol.....	96
A.II.4.4. Résultats obtenus sur le composé modèle issu de la chimie des sucres	96
B. Obtention du motif alcool homoallylique à partir du glycéraldéhyde	97
B.I. Obtention du motif alcool homoallylique à partir d'une addition stéréosélective du cuprate de vinyle sur un époxyde.....	97
B.I.1. Aspect rétro-synthétique de cette stratégie	97
B.I.2. Formation de l'alcool allylique nécessaire à la réaction de Sharpless.....	98
B.I.3. Epoxydation du composé 57 dans les conditions de Sharpless	99
B.I.4. Attaque stéréosélective d'un cuprate de vinyle sur l'époxyde : essai d'optimisation de la réaction	100
B.I.4.1. Etat de l'art	100
B.I.4.2. Conditions expérimentales et rendement obtenu.....	101
B.II. Obtention du motif homoallylique à partir de la chimie d'Evans	103
B.II.1. Etat de l'art et explication rétro-synthétique	103
B.II.2. Synthèse du motif homoallylique à l'aide de la chimie d'Evans	104
B.II.3. Réduction et rejet de la copule d'Evans	107
B.III. Obtention du motif homoallylique à partir d'une réaction de Barbier sur le Glycéraldéhyde : Purification de 4 diastéréoisomères différents.....	107
B.III.1. Aspect rétro-synthétique et état de l'art	107
B.III.2. Sélectivité de la réaction de Barbier	108
B.III.3. Séparation des diastéréoisomères obtenus	109
B.IV. Conclusion sur la construction de motif alcool homoallylique	110
B.IV.1. Avantages et difficultés rencontrées.....	110
B.IV.2. Perspectives et amélioration envisagée à l'aide de la littérature	111
C. Benzylolation des différents composés obtenus et déprotection du diol-1,2.....	112
C.I. Benzylolation des composés obtenus	112
C.II. Comparaison des composés benzylés - vérification des stéréochimies	113
C.III. Inversion de la stéréochimie du carbone C3 – insertion d'un azido	115

C.III.1. Mitsunobu avec DPPA.....	115
C.III.2. Par substitution de bons groupements partants.....	116
C.III.3. Oxydation – réduction	118
D. Différenciation de la réactivité des hydroxyles du diol-1,2.....	118
D.I. Essai de déprotection sélective de benzyldène.....	118
D.I.1. Etat de l’art.....	118
D.I.2. Conditions utilisées et résultats obtenus.....	119
D.II. Essai d’oxydation sélective de l’hydroxyle primaire du diol en acide carboxylique.....	120
D.III. Libération de la réactivité de l’hydroxyle primaire par protection et déprotection sélective	121
D.III.1. Cas du (2R,3R,4R)-3-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)méthyl)hex-5-ene-1,2-diol	121
D.III.2. Cas des trois autres diastéréoisomères et de l’azido	122
E. Oxydation de l’alcool primaire obtenu et conversion des acides carboxyliques en amide.....	123
E.I. Bibliographie	123
E.I.1. Méthode traditionnelle du PDC dans le DMF humide	123
E.I.2. Oxydation en deux temps dont la 2 ^{ème} est l’oxydation de Pinnick	124
E.I.3. Oxydation à l’aide d’une combinaison BAIB et TEMPO en condition aqueuse.....	124
E.II. Oxydation de l’alcool primaire en acide carboxylique.....	126
E.II.1. Oxydation de l’alcool primaire à l’aide du PDC	126
E.II.2. Oxydation de l’alcool primaire à l’aide d’un mélange BAIB/TEMPO.....	126
E.III. Formation de l’amide tertiaire dibenzylé à partir de l’acide carboxylique	127
F. Tableau récapitulatif des 5 amides diastéréoisomères synthétisés et rendement global	128
G. Méthode pour obtenir les cyanohydrines ciblées	129
G.I. Analyse rétro-synthétique pour la formation de cyanohydrines à hautes valeurs ajoutées ..	129
G.II. A partir d’addition de cyanure sur un aldéhyde.....	129
G.III. A partir de la déshydratation d’un amide R-C(O)-NH ₂	131
G.IV. Migration de cyclohexylidène.....	132
Chapître 3 : Confection du bicyclo[3,1,0]hexane en une seule étape à l’aide d’une étape de Kulinkovich – De Meijere à partir des amides synthétisés	133

A. Historique de la réaction de Kulinkovich	133
A.I. Présentation de la réaction.....	133
A.II. Mécanisme de formation des cyclopropanols	133
A.III. Exemple de formation de cyclopropanols pour la synthèse totale de produits naturels	134
A.IV. Propriétés de la réaction de Kulinkovich.....	135
A.IV.1. Exemple de formation de cyclopropanols substitués par variation du magnésien	135
A.IV.2. Réaction de Kulinkovich par échange de ligands avec les oléfines	136
A.IV.3. Kulinkovich sur des amides tertiaires et sur des nitriles	138
A.IV.3.1. Motif cyclopropylamine	138
A.IV.3.2. Réaction de Kulinkovich – De Meijere	139
A.IV.3.2.a. Mécanisme et application de la réaction à des substrats simples.....	139
A.IV.3.2.b. Réaction de Kulinkovich – De Meijere sur des substrats oléfiniques	140
A.IV.3.3. Réaction de Kulinkovich dans les conditions de Bertus – Szymoniak.....	142
A.IV.3.4. Exemples de transformations de cyclopropylamines	143
B. Réaction de Kulinkovich intramoléculaire	144
B.I. Conditions de Kulinkovich sur les esters pour la formation de lactones macrocycliques....	144
B.II. Kulinkovich – De Meijere intramoléculaire sur les fonctions amides pour la formation de composés bicycliques	145
B.II.1. Confection de bicyclo[3,1,0]hexane à amine endocyclique.....	145
B.II.2. Confection de bicyclo[3,1,0]hexane à amine exocyclique.....	146
B.III. Conditions de Bertus – Szymoniak sur les fonctions nitriles adaptées à la formation de bicyclo[3,1,0]hexane	147
C. Essai de Kulinkovich – De Meijere sur les substrats précédemment confectionnés	148
C.I. Synthèse d'un composé dit modèle pour la cyclisation de Kulinkovich	148
C.II. Essai sur l'ensemble des amides synthétisés au chapitre 2	150
C.III. Optimisation de la réaction	152
C.III.1. Source de titane.....	152
C.III.2. Le magnésien	153
C.III.3. Conditions usuelles de temps, température et de solvant.....	153

C.III.4. Le substrat de départ : La cyanohydrine protégée	154
Conclusion Générale et Perspectives.....	155
Table de Références	157
Chapitre 4 : Partie Expérimentale : Description des composés synthétisés	167

Chapitre 1 - Introduction au projet de thèse

A. La biosynthèse des protéines

A.I. Un code génétique universel pour tous les êtres vivants

A.I.1. La protéine résultat de l'expression des gènes

L'information génétique de tout être vivant est contenue, intégralement dans toutes les cellules sans exception, sous forme de gènes. Les gènes situés au sein du noyau des cellules sont contenus sur des chromosomes et stockés sous la forme d'ADN (acide désoxyribonucléique). La synthèse de protéines est une gigantesque machinerie moléculaire traduisant l'information génétique sous forme de macromolécules composées d'une ou plusieurs chaînes d'acides aminés liées entre elles par des liaisons peptidiques, appelées protéines. La synthèse des protéines s'effectue au niveau des ribosomes qui se trouvent soit en liberté au sein du cytoplasme soit liés aux membranes des organelles de chaque cellule (environ 20 000 par cellules).

A.I.2. L'Acide ribonucléique messenger : ARNm

L'ARNm est une copie simple brin d'une région codante d'un gène encadré de deux régions non codantes, appelées région UTR contenant seulement des signaux d'expression ou de maturation de l'ARN (Figure 1). La coiffe et la queue poly (A) situées respectivement aux extrémités 5' et 3' sont des parties permettant de stabiliser le polymère d'ARNm et facilitant sa circulation du noyau de la cellule vers le cytoplasme ainsi que le recrutement des ribosomes (lieu de la traduction de l'ARNm en protéines).



Figure 1 : Schéma simplifié d'un ARNm

L'ARNm est synthétisé dans le noyau des cellules eucaryotiques (les cellules procaryotiques n'ont pas de noyaux) sous la forme de polymères de 3',5'-phosphodiester d'acides ribonucléiques durant le processus de transcription, qui constitue l'étape préliminaire essentielle de la biosynthèse des protéines. Ce polymère est composé d'acides ribonucléiques dont les bases azotées sont l'adénine (A) complémentaire de l'uracile (U), et la guanine (G) complémentaire de la cytosine (C). L'entité

ribonucléotide est considérée comme le monomère. Elle est composée d'un résidu D-ribofuranose lié par son carbone (C1') à l'une des 4 bases azotées (Figure 2) ainsi qu'à un phosphate par l'intermédiaire d'une liaison phosphodiester permettant de faire le pont entre l'hydroxyles 3' et l'hydroxyle 5' d'un second ribonucléotide.

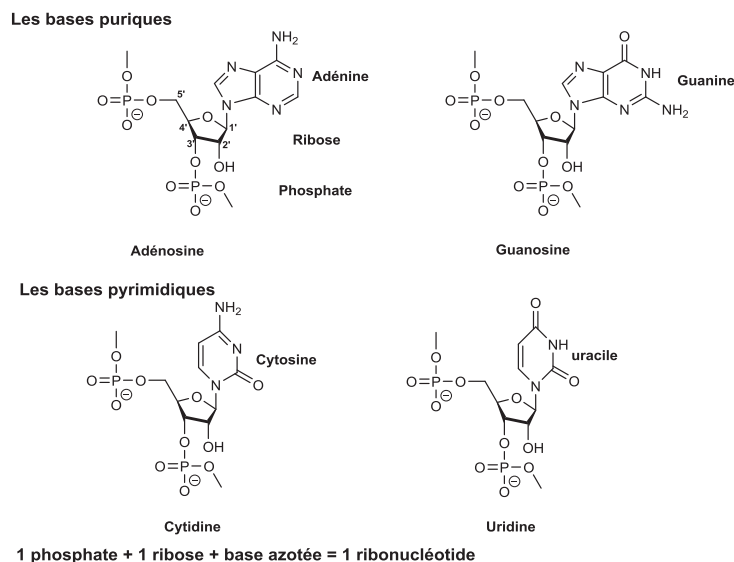


Figure 2 : Les 4 nucléotides composants de l'ARN

Le caractère simple brin de l'ARNm n'empêche pas les repliements du polymère sur lui-même. Il peut parfois adopter des formes très structurées faisant intervenir des complémentarités de bases azotées dit de Watson et Crick^[1].

A.1.3. Notion de codon et de code génétique

Le code génétique est le moyen utilisé pour faciliter la traduction du matériel génétique en protéines. Il établit une relation entre un triplet de nucléotides (appelé plus couramment codon) et un acide aminé. La traduction se passe au niveau du ribosome où arrive l'ARNm venant d'être transcrit à partir de l'ADN. Lors de la phase de traduction de l'ARNm en protéines, le ribosome est chargé de décoder cet enchainement, codons après codons, pour lier le bon acide aminé à la protéine en formation au bon moment. L'assemblage des protéines se fait donc acide aminé après acide aminé de son extrémité N-terminale à son extrémité C-terminale dans le plus grand respect de la séquence de bases nucléotidiques de l'ARNm. La protéine, ainsi formée, aura t-elle la séquence d'acides aminés définie par l'ARNm et va pouvoir adopter la structure tridimensionnelle nécessaire à sa fonction dans l'organisme.

Les ARNm contiennent 4 bases nucléotidiques (A, C, G et U) différentes, ce qui définit en terme mathématique $4^3 = 64$ codons différents (Tableau 1), codant pour 22 acides L-aminés naturels

ditions protéinogéniques plus 3 codons stop (UAA, UAG, UGA) qui déclenchent l'arrêt de la traduction par le ribosome et la libération de la protéine traduite. Deux parmi les 22 acides aminés, la sélénocystéine et la pyrrolysine^[2], sont définies comme mineures et sont insérées de façon spécifique au niveau de certains codons stop. Le fait qu'il existe 64 codons pour une vingtaine d'acides aminés entraîne une redondance du code génétique. Un même acide aminé peut donc être traduit par plusieurs codons (jusqu'à 6 pour la leucine) ou par un seul (UGG pour le tryptophane).

		deuxième base				
		U	C	A	G	
extrémité 5'	U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA Stop UAG Stop	UGU } Cys UGC } UGA Stop UGG Trp	extrémité 3'
	C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CGG }	
	A	AUU } AUC } Ile AUA } AUG Met	ACU } ACC } Thr ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	
	G	GUU } GUC } Val GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } GGC } Gly GGA } GGG }	

Tableau 1 : Correspondance des 64 codons avec les différents acides aminés

Ce qui est très intéressant c'est que le code génétique est exactement le même pour tous les êtres vivants, cela suggère que tous les êtres vivants actuels sont issus de la même branche généalogique et que leur ancêtre commun utilisait déjà ce code génétique il y a des millions d'années.

A.II. Présentation des acteurs de la traduction

A.II.1. Les ribosomes

A.II.1.1. Constitution des ribosomes eucaryotiques et procaryotiques

Comme préalablement précisé, les ribosomes sont les machines moléculaires complexes responsables de la synthèse des protéines par traduction de l'ARNm. Ce sont des complexes de types ribonucléoprotéiques présents au sein du cytoplasme des cellules eucaryotes et procaryotes (20 000 par cellule).

Chez les bactéries la taille des ribosomes est d'environ 18 nm de diamètre ce qui se traduit par un coefficient de sédimentation de 70S (S=Svedberg (unité de sédimentation)). Chez les eucaryotes les ribosomes se caractérisent par une taille légèrement supérieure (80S). A l'intérieur est contenu 65% d'ARN ribosomique et 35% de protéines ribosomiques. Alors que les protéines semblent ne pas jouer

un rôle déterminant, l'ARNr porte l'activité catalytique et joue un rôle crucial dans la structure et le maintien de l'intégrité des ribosomes. Un ribosome fonctionnel (eucaryotique ou procaryotique) est capable de se dissocier en deux sous-unités appelées grande sous unité (50S) et petite sous unité (30S). Lors de la traduction, la petite sous-unité joue le rôle de décodeur de l'ARNm tandis que la plus grande se charge d'agréger les acides aminés pour former la protéine ciblée.

A.II.1.2. Structure et caractéristiques

La structure des ribosomes est divisée en deux sous-unités. La grande sous-unité est composée de trois sites bien distincts appelés E, P et A (Figure 3) :

- Le site A (A pour aminoacide) est l'endroit dans lequel un ARNt porteur du bon acide aminé va venir se fixer par reconnaissance de codon – anticodon de la séquence d'ARNm.
- Le site P (P pour peptide) est l'endroit où est stocké l'ARNt porteur de la chaîne peptidique en cours d'élongation.
- Le site E (E pour Exit) est le canal par lequel est libéré les ARNt déacétylés qui ont déjà livrés et accrochés leur acide aminé.

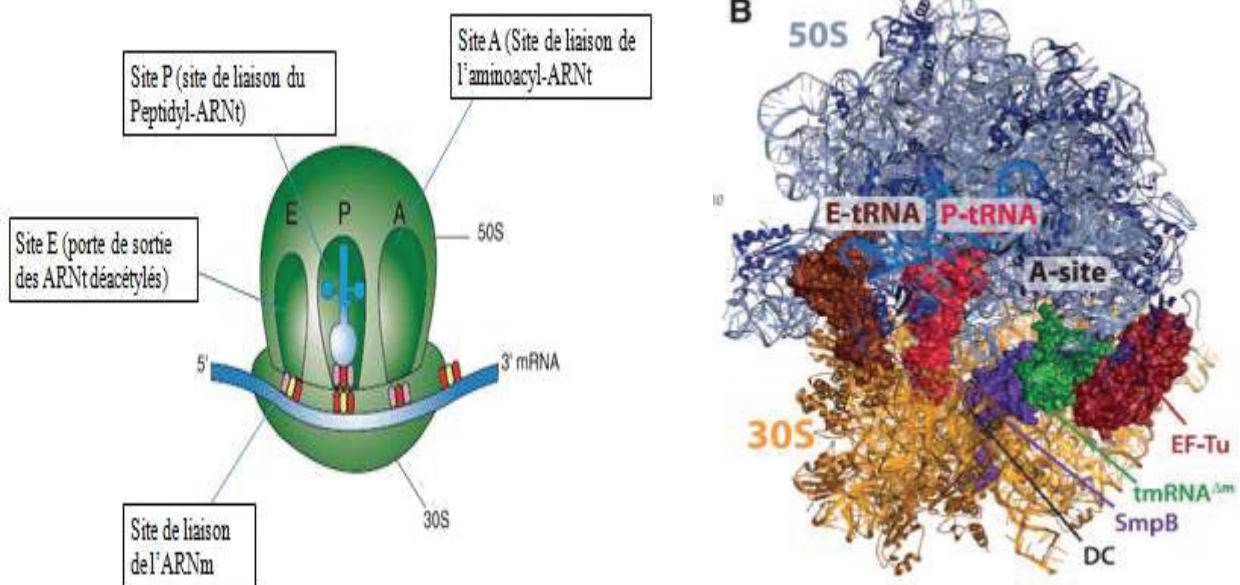


Figure 3 : Schéma simplifié d'un ribosome (3A) et vue tridimensionnelle du ribosome en cours de lecture d'ARNm (3B)

L'énergie nécessaire à l'avancement du ribosome sur le brin d'ARNm lors de la traduction est fournie par l'hydrolyse de GTP en GDP + Phosphate inorganique (Pi).

A.II.2. Les Acides ribonucléiques de transfert : ARNt

A.II.2.1. Structure des ARNt

Les acides ribonucléiques de transfert (ARNt) sont des molécules simples brins d'ARN plutôt courtes composés de 70 à 100 nucléotides jouant un rôle capital lors de la synthèse des protéines. Leur structure diffère très peu d'une espèce vivante à une autre. Leur forme est très spécifique et très facilement reconnaissable, grâce à leurs appariements intramoléculaires de types liaisons H (Watson et Crick) à grandes distances, donnant au brin d'ARN une structure repliée sur elle-même (Figure 4). Il existe 61 codons différents, au moins un spécifique pour chacun des 20 acides aminés. Les ARNt capables de véhiculer le même acide aminé, sont appelés ARNt iso-accepteurs. Parmi ces ARNt iso-accepteurs, certaines paires (codons – anticodons) se trouvent très fréquemment. Les paires les plus fréquemment utilisées sont généralement traduites très rapidement et la correspondance codons - anticodons semble nettement moins bonne que la correspondance des paires rares, qui sont par ailleurs plus longues à traduire. Par conséquent, la cinétique d'incorporations d'acides aminés dans une protéine naissante est directement reliée à la fidélité de la traduction et donc à la fréquence d'acides aminés erronés introduits.

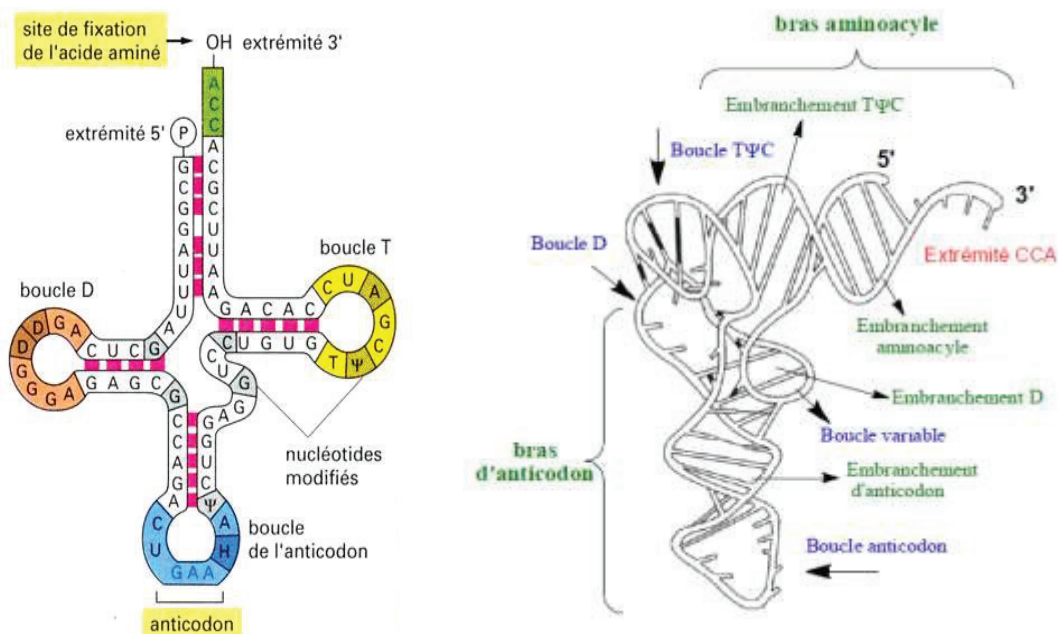


Figure 4 : Exemples de repliement d'ARNt sous formes simplifiée (4A) et tridimensionnelle (4B)

Les appariements intramoléculaires permettent de distinguer dans les ARNt 4 boucles (appelées feuille de trèfle en structure secondaire) ayant des fonctions bien définies.

- Le bras accepteur portant les extrémités 5' et 3' en charge de la liaison à l'acide aminé spécifique.

- Le bras anticodon ou tige inférieure qui se termine par l'anticodon, site de reconnaissance de l'ARNm.
- Les bras T et D nommés en raison de la présence dans leur séquence de nucléotides modifiés avec une base différente des bases azotées conventionnelles A, G, C et U. La séquence du bras T porte des ribothymidine (T) alors que la séquence du bras D contient de la dihydrouridine (D).

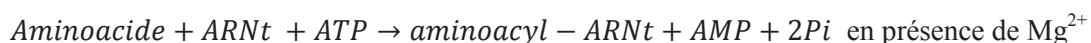
Le repliement de ces 4 tiges prend une forme en L très prononcée qui provient d'un appariement coaxial deux-à-deux des boucles. En effet, le bras T et le bras D forment des liaisons H très stabilisantes permettant le repli des ARNt dans cette forme. Par conséquent, ces bras forment un angle proche de 90°C. Ce repli permet néanmoins d'avoir l'anticodon et le site de fixation de l'acide aminé aux 2 extrémités du L majuscule (Figure 4B).

A.II.2.2. Principaux rôles des ARNt

Chaque ARNt existant est spécifique d'un seul acide aminé (un acide aminé peut être spécifique à plusieurs ARNt). Ils convoient les acides aminés du cytoplasme jusqu'au site A du ribosome en formant avec lui une liaison ester sur son extrémité 3'OH. Une fois dans le site A du ribosome, il est reconnu par l'ARNm (sous forme de complexe ternaire) à l'aide de la séquence de 3 nucléotides (spécifiques à l'acide aminé fixé) se trouvant sur la boucle de l'anticodon (figure 4B). En cas de correspondance anticodon – codon de l'ARNm, l'acide aminé est introduit dans la chaîne polypeptidique en construction et l'ARNm avance vers un nouveau codon. L'ARNt est ensuite régénéré afin de pouvoir véhiculer ultérieurement un nouvel acide aminé spécifique.

A.II.2.3. Activation des aminoacides

Pour permettre la formation de la liaison peptidique au niveau des sites P et A du ribosome, les acides aminés nécessitent d'être activés et de répondre à la correspondance codon – anticodon de l'ARNm. Ces deux conditions sont satisfaites lorsque l'ensemble des 20 acides aminés différents se fixe sur une aminoacyl-ARNt synthétase qui joue le rôle de molécules adaptatrices. Cette activation se passe dans le cytoplasme et nécessite les 20 acides aminés ainsi qu'une vingtaine d'aminoacyl-ARNt synthétases et plus d'une trentaine d'ARNt. Elle est catalysée par l'hydrolyse d'une molécule de GTP et par des cations Mg^{2+} (Schéma 1).



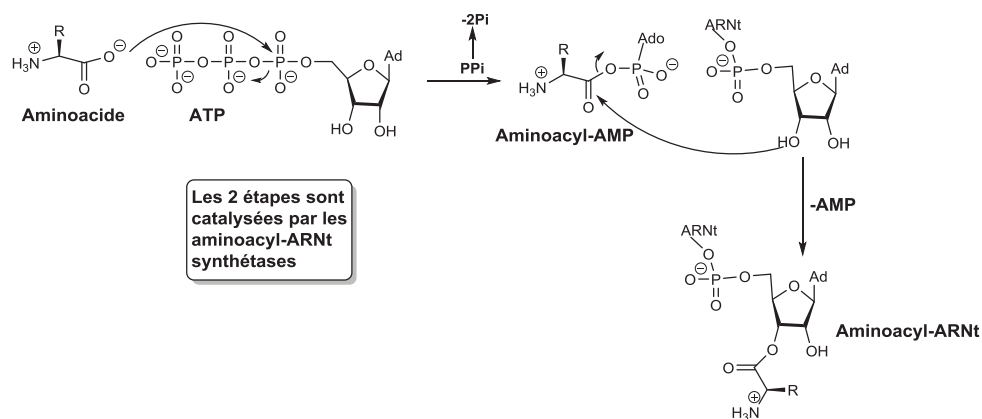


Schéma 1 : Schéma montrant la formation en deux étapes de l'aminocyl-ARNt

La formation des aminocyl-ARNt est le résultat de deux étapes, catalysée par les enzymes aminocyl-ARNt synthétases se passant sur le site actif de l'enzyme. La première étape est l'attaque de l'acide aminé sous forme zwitterionique sur le phosphore électrophile de l'ATP formant un aminocyl-AMP qui est suffisamment activé pour subir l'attaque (S_N^2) de l'hydroxyle 2' ou 3' de l'ARNt, sélectif à l'acide aminé, pour former l'aminocyl-ARNt. Le moteur de la réaction réside dans l'intervention d'une molécule d'ATP et l'hydrolyse de deux liaisons pyrophosphates de hautes énergies. Il semble bon de noter que chaque acide aminé est non seulement spécifique d'un ou plusieurs aminocyl-ARNt mais aussi spécifique d'une seule aminocyl-ARNt synthétase.

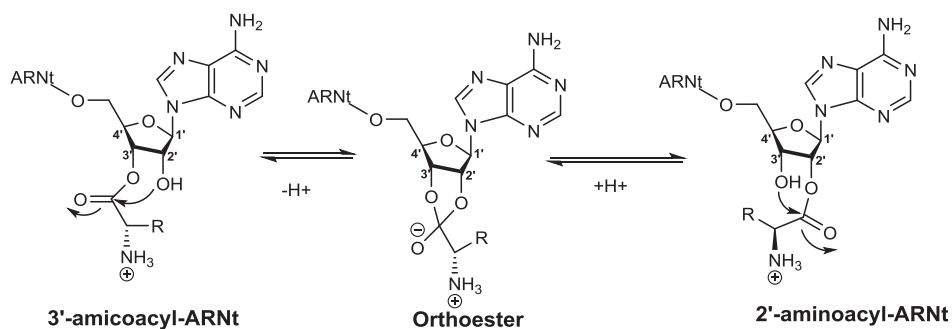


Schéma 2 : Isomérisation des aminocyl-ARNt

L'acide aminé se lie à l'adénosine terminale (A76) sous forme de liaison ester au niveau de l'hydroxyle 2' ou 3' de l'ARNt et cette étape est catalysée par deux classes d'ARNt-synthétases. Il en existe deux classes, dont l'une est chargée d'aminocycler le 3'-OH et l'autre, le 2'-OH de l'A76 terminale. Ceci suggère que l'adénosine A76 est conservée dans l'ensemble des ARNt existants. Dans l'absence de complexe acide aminé-ARNt-synthétase, il est possible d'observer l'isomérisation rapide des 2'-aminocyl-ARNt et 3'-aminocyl-ARNt in vitro (Schéma 2)^[3]. Quelque soit la position où est ajouté l'acide aminé lors de son activation, celui-ci migre sur la position 3' lors de la formation du complexe ternaire intervenant dans l'élongation. In-vivo, il existe aucun ARNt-acide aminé libre. En

effet, il est toujours complexé à une enzyme soit sous forme de complexe acide aminé-ARNt-synthétase, soit sous forme de complexe ternaire.

En conséquence, des calculs ont prouvé qu'une synthétase n'incorporerait qu'un mauvais aminoacide toutes les 10^4 ou 10^5 incorporations. Une fois les complexes ternaires formés, les acides aminés peuvent être convoyés vers les sites actifs du ribosome afin d'être incorporés au moment opportun (sous forme de complexe ternaire) dans la chaîne polypeptidique.

A.III. La biosynthèse des protéines

A.III.1. Description du processus

Les protéines sont fabriquées en fonction des besoins des êtres vivants, transportées vers leur centre d'application et dégradées lorsqu'elles ne sont plus nécessaires. La biosynthèse des protéines se localise dans le ribosome. L'ARNm confère les plans de fabrication tandis que le ribosome est considéré comme l'industrie des êtres vivants. C'est lui qui est responsable de la transformation du plan de synthèse (ARNm) en macromolécules biologiques (50 acides aminés au moins) à structures tridimensionnelles complexes dont le rôle est d'assurer la majorité des fonctions cellulaires : catalytiques (enzyme), expression des gènes (facteurs de transcription), structurelles, etc.

Il est important de signaler que les deux sous-unités du ribosome vont jouer des rôles distincts lors de la biosynthèse des protéines. La petite sous-unité (30S) est chargée de reconnaître et de fixer l'ARNm. Sa fixation provoque l'appariement de la petite sous-unité (30S) avec la grande sous-unité (50S) (Figure 3). En effet, ce recouvrement permet de mettre en contact le Decoding Center (DC) de la petite sous-unité avec les sites A (sites accepteurs de peptides) et P (sites donneurs de peptides) de la grande sous-unité. C'est à cette interface que les codons de l'ARNm sont décodés par les anticodons des aminoacyl-ARNt.

La grande sous-unité est, quant-à-elle, le siège de confection « brique après brique » de la protéine en construction. Ces briques aminoacides sont ajoutées à la protéine en construction (20Å en dessus de l'interface avec la petite sous-unité) dans le Peptidyl Transferase Center (PTC). Il s'agit de l'entrée d'un long tunnel^[4] traversant le ribosome jusqu'à sa surface et étant également la voie de sortie pour la protéine synthétisée, dite naissante. Il a été démontré par Micura et coll. que ce tunnel jouait un rôle sur le PTC center au sein du site A du ribosome. Ces parois de natures ribonucléoprotéiques sont conçues de façon à minimiser les interactions entre le peptide nouvellement formé^[5]. Il ne contient aucune poche hydrophobe ou de structures assimilées dans ses parois facilitant la synthèse et la libération de la protéine naissante au moment opportun.

De façon générale, la biosynthèse des protéines est divisée en 4 étapes : initiation, élongation, terminaison de la protéine, et enfin recyclage du ribosome. L'ensemble de ces 4 étapes est facilité par l'implication de nombreux facteurs de traduction.

- Initiation

Au commencement de la traduction chez les procaryotes (plus simple et plus facile que chez les eucaryotes) les deux sous-unités du ribosome sont dissociées. Certains facteurs d'initiation (IF1, IF2, et IF3) se greffent sur la petite sous-unité. Ensuite, l'ARNm gravitant dans le cytoplasme à proximité de la petite sous-unité est reconnu par IF2 avec qui, il se lie au niveau de la séquence Shine Dalgarno (SD)^[6]. Il s'agit d'une séquence spécifique de l'ARNm repliée en épingle à cheveux (hairpin) et située à environ 4 à 7 nucléotides, identifiée chez les procaryotes en amont du codon AUG d'initiation. Une fois liée, la fMet-ARNt est introduite au niveau du codon correspondant AUG provoquant le départ de IF1 et IF3 de la petite sous-unité. L'hydrolyse de la molécule de GTP en GDP liée à IF2 fournit l'énergie nécessaire à l'association des deux sous-unités (70S) du ribosome. Le ribosome est complet et contient la fMet dans le site P et le site A est vacant.

- Elongation

Les aminoacides activés sous forme d'aminocyl-ARNt se déplacent puis s'additionnent sous forme de complexe ternaire (aa-ARNt:EF-Tu:GTP) sur le site A en respectant la complémentarité codon – anticodon. Grâce à l'énergie apportée par l'hydrolyse de GTP en GDP, la fixation est possible. Cette hydrolyse conduit au changement conformationnel du complexe ternaire induisant le départ d'EF-Tu:GDP hors du ribosome. Ce complexe est ensuite régénéré sous forme EF-Tu:GTP de manière à véhiculer ultérieurement de nouveaux acides aminés. Ensuite, le peptide naissant est allongé d'un acide aminé par réaction entre l' α -amino de l'acide aminé du site A avec la liaison phosphodiester du peptidyle-ARNt du site P (Figure 5). Cette réaction est appelée le transfert peptidique et constitue l'étape qui nous intéresse dans le cadre de ce projet de thèse. Elle sera développée dans la partie suivante.

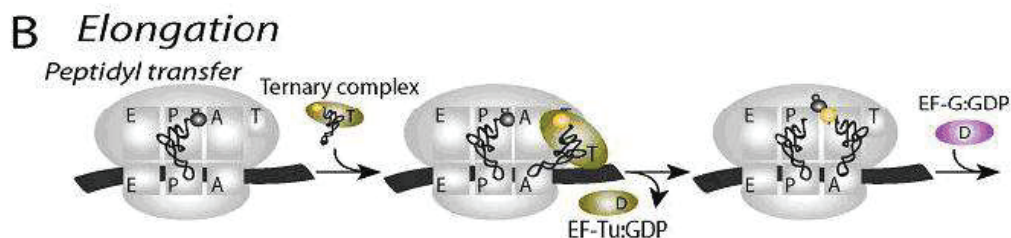


Figure 5 : Elongation de la chaîne polypeptidique

Pour que l'élongation continue et que le ribosome catalyse l'ajout d'un nouvel acide aminé, il est nécessaire que le ribosome se déplace d'un codon vers l'extrémité 3' de l'ARNm. Il s'agit de la translocation facilitée par le facteur d'élongation EF-G•GDP qui provoque le déplacement de l'ARNt-déacylé du site P au site E et le déplacement de l'ARNt-peptidyle du site A au site P. De ce fait, le site A est-il de nouveau libre pour l'ajout d'un nouveau complexe ternaire complémentaire du codon suivant. Le peptide se construit « brique après brique » en respectant les plans de fabrication définis par l'ARNm (Figure 6).



Figure 6 : Schéma de la translocation

- Terminaison

La dernière étape de la biosynthèse des protéines est la terminaison qui traduit le moment où le ribosome rencontre l'un des trois codons suivants dans la séquence de l'ARNm : UAG, UGA, UAA. Ces trois codons, appelés codons stop, ne correspondent à aucun acide aminé et sont responsables de la libération de la protéine finalisée dans le cytoplasme et de la dissociation des sous-unités du ribosome. L'ensemble de ces actions sont accomplies à l'aide de facteur de terminaison. Les deux sous-unités de 30S et 50S, nouvellement dissociées, sont alors disponibles pour se lier à une nouvelle séquence d'ARNm et débiter un nouveau cycle de synthèse protéique.

A.III.2. Formation de la liaison peptidique

A.III.2.1. Formation de la liaison peptidique par aminolyse

Les deux fonctions réactives permettant la formation de la liaison peptidique à savoir les groupements carbonyle du dernier aminoacyl-ARNt du site P et α -amino du second aminoacide, se trouvent donc rapprochés par leur appariement respectif au site P et A du ribosome (Schéma 3). La formation de la liaison amide entre les deux peptides est favorisée car elle est considérée plus stable que la liaison ester formée entre le groupement carbonyle de la formylméthionine et son ARNt spécifique. Une enzyme (la Peptidyle transférase) catalyse cette réaction, qui est appelée plus couramment, transfert peptidique. Des expériences dans les groupes de recherche de Wolfenden, et de Rodnina^[7] ont permis de montrer que la peptidyle transférase augmentait la cinétique du transfert peptidique de 3,5 à 3.10^7 par rapport à une aminolyse d'ester non catalysée par un ribosome.

Actuellement, le transfert peptidique est une réaction très intéressante qui ne cesse de susciter l'engouement au sein de la communauté scientifique depuis le début des années 2000. Le site actif de la peptidyle transférase est composé en grande partie d'ARN^[8]. La réaction de transfert peptidique met en jeu deux partenaires différents : l'ARNt-aminoacyl du site A et l'ARNt-peptidyle du site P du ribosome. Comme leur nom l'indique, ces deux partenaires sont liés par l'intermédiaire d'une liaison non covalente, à leur ARNt respectif, par le biais d'une liaison de type ester entre l'hydroxyle 3' de l'adénosine (A76).

A.III.2.2. Formation d'intermédiaire tétraédrique lors du transfert peptidique

La réaction de transfert peptidique dans le PTC se produit lorsque le groupe α -amino de l'ARNt-aminoacyl présent dans le site A réalise une attaque nucléophile sur la liaison ester formée dans le site P. Cette réaction catalysée par l'enzyme, la peptidyle transférase, aboutit à une chaîne polypeptidique allongée d'un acide aminé dans le site A et à un ARNt-déacylé dans le site P (schéma 3)^[9].

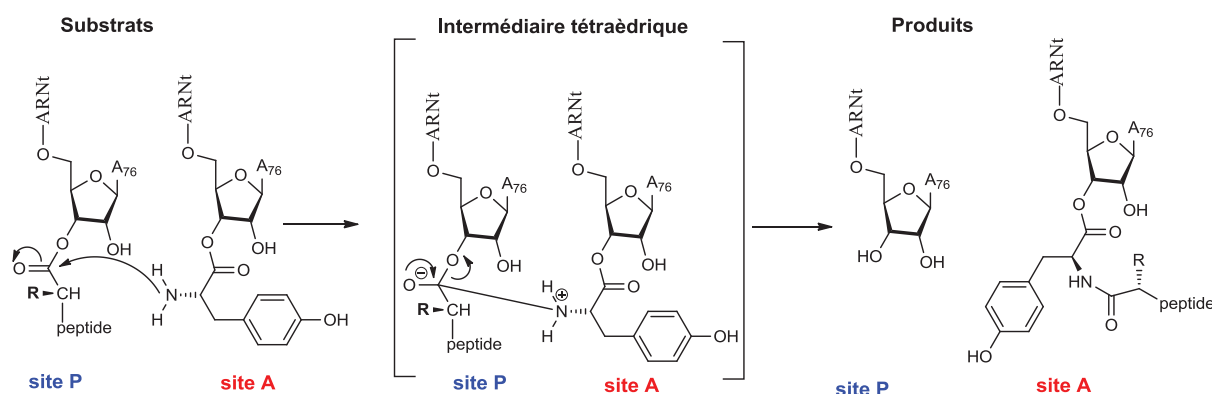


Schéma 3 : Passage par un état tétraédrique lors du transfert peptidique

La réaction de transfert peptidique passe par un état intermédiaire tétraédrique^[10] car une attaque d'une amine neutre ne peut cliver directement une liaison ester. Une fois la liaison carbone – amine formée, l'amide obtenu est dit zwitterionique du fait de la charge négative portée par l'oxygène et de la charge positive portée par l'azote. A ce moment, il est important de signaler que l'azote nucléophile doit perdre un proton alors que l'oxygène 3' de l'adénosine A76 de l'ARNt du site P doit en gagner un^[11]. Littéralement, c'est le retour du doublet du carbonyle qui engendre la rupture de la liaison ester et qui donne l'ARNt-aminoacyl allongé d'un acide aminé dans le site A et l'ARNt-déacylé dans le site P.

Théoriquement, cette explication est très peu probable car il est impossible qu'une pleine charge négative se développe sur le carbonyle ($pK_a = 12 - 14$) car elle serait directement reprotonnée

au sein de la cellule qui est un milieu plutôt aqueux. En effet, comme le site A du ribosome n'est pas tout-à-fait anhydre, plusieurs molécules d'eau restent complexées pendant le transfert peptidique. De plus, lorsque l'intermédiaire tétraédrique est formé, l'acidité des protons portés par l'amine est démultipliée (passage d'un pKa de 36 à 3,5) ce qui les force à se déprotoner fortement dans l'eau. La proximité d'une charge partielle négative au sein de l'intermédiaire tétraédrique a suggéré l'idée que le proton de l'azote est- délocalisé durant l'état de transition. Par conséquent, des calculs ab-initio ont évoqué que l'état de transition avait de grande chance d'être neutre plutôt que d'être zwitterionique^[12]. Ceci a été confirmé récemment par une étude du coefficient de Brønsted lors de l'étape du transfert peptidique dans le ribosome. La faible valeur de ce coefficient a donc validé l'absence de charge significative sur l'azote lors de l'état de transition^[13].

A.III.2.3. Etat de transition probable pour la réaction de transfert peptidique

En 2005, deux nouvelles théories du transfert peptidique sont évoquées. La première de Petkov *et Coll.* suggère le passage par un état de transition hexagonal cyclique dans lequel l'hydroxyle en position 2' favoriserait l'attaque nucléophile de l'amine primaire en transportant un proton du groupe NH₂ de l'aminoacyl-ARNt à l'oxygène 3' de l'A76 porteur du groupement partant^[14] (Figure 7).

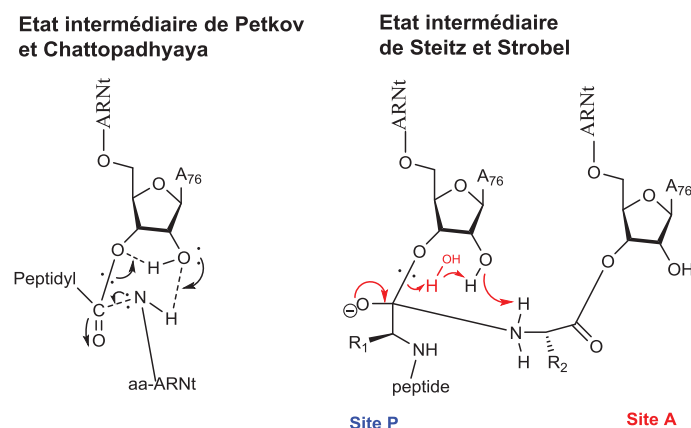


Figure 7 : Etat de transition cyclique (A) et assisté par une molécule d'eau (B)

Steitz *et coll.* ont établi à l'aide de structures cristallographiques qu'il n'y avait aucune intervention métallique dans le mécanisme de transfert peptidique^[15]. Ils suggèrent, quant-à-eux, que les échanges de protons se ferait plutôt à l'aide d'une molécule d'eau qui graviterait à proximité de la réaction et de l'hydroxyle 2'. A la suite de travaux cristallographiques du ribosome, T. A. Steitz a été récompensé par un prix Nobel en 2009 en compagnie de V. Ramakrishnan et A. Yonath.

A.III.3. Stratégies évoquées pour la catalyse du transfert peptidique

Les théories sur l'explication de la catalyse ont vu le jour, lors de la publication de la première structure cristalline du ribosome. En effet, Steitz et *coll.* publient la première structure cristalline de la grande sous-unité 50S du ribosome de *Haloarcula Marismortui*^[5, 16]. Dès l'année suivante, d'autres structures de la grande sous-unité de *Deinococcus Radiodurans* Eubasterium sont également décrites par le groupe de Yonath^[17]. Ces résultats ont permis à l'ensemble de la communauté scientifique de visualiser la géométrie et la structure du ribosome aidant à construire des hypothèses plus ou moins réalistes sur la catalyse du transfert peptidique :

- L'origine entropique ;
- Rôle de la molécule d'eau dans le transfert peptidique ;
- L'hydroxyle 2' de l'A76 de l'ARNt peptidyle ;
- Le rôle de l'A2451 et de son hydroxyle 2' ;

Certaines de ces hypothèses se renforcent, d'autres se contredisent. L'ensemble de ces théories permet de visualiser un grand nombre d'indices qui nous rapprochent de la compréhension de ce mécanisme. Ainsi, est-il maintenant possible de dire que le site actif de la peptidyle transférase (ARNr 23S chez les procaryotes), un ARN ribosomique de 2300 nucléotides, est impliqué dans la formation des liaisons peptidiques et dans la synthèse de protéines. L'ARNr est donc qualifié de ribozyme. De plus, des études récentes^[18] de dynamique moléculaire sur certains aminoacyl-ARNt tels que Pro - tRNA et Gly - tRNA semblent limiter la catalyse peptidique. En effet, il a été établi qu'au pH physiologique (environ 7,5), l'incorporation de Proline et de Glycine était très limitée. Cette information confirme le fait que la catalyse du transfert peptidique est un phénomène très complexe.

A.III.3.1. L'origine entropique

Il y a quelques années, une catalyse purement entropique^[7b, c, 19] a été évoquée. Selon cette théorie, la catalyse du transfert peptidique, au contraire d'un modèle normal en solution, est entièrement dû à un changement de l'entropie d'activation dont dépendrait fortement l'accélération de $2 \cdot 10^7$ produit par le ribosome. Ces résultats se basent sur une réaction du transfert peptidique purement enzymatique dans laquelle le ribosome augmente le nombre de formation de liaison peptidique en positionnant le substrat, et l'eau présente à l'intérieur du site actif, par catalyse chimique conventionnelle. Le mécanisme de libération du peptide au contraire s'accompagnerait d'une baisse de l'enthalpie sans aucune baisse d'entropie^[20]. Ce mécanisme impliquerait une seule liaison hydrogène forte alors que 3 ont été identifiées dans le mécanisme de transfert peptidique mettant en jeu un intermédiaire à 8 centres (Figure 8).

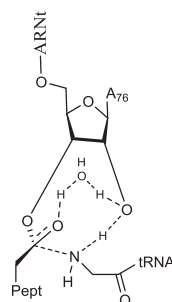


Figure 8 : Etat intermédiaire à 8 centres et 3 liaisons hydrogènes envisagées par Rodnina et Wintermeyer

A.III.3.2. Rôle de la molécule d'eau dans le transfert peptidique

D'après les travaux de Steitz et Strobel^[15], l'eau jouerait un rôle très important dans la protection de l'ester peptidyle de l'ARNt du site P lorsque la peptidyle transférase est inactive, c'est-à-dire lorsque le site A du ribosome est inoccupé. Selon leur théorie, cette molécule d'eau serait présente pour protéger le centre électrophile carbonyle d'une éventuelle attaque nucléophile. Selon les cristallographies effectuées, l'intermédiaire tétraédrique « oxyanion », interagirait avec la molécule d'eau et l'ARNr (A2451, A2602 et U2584) au sein du site actif du PTC.

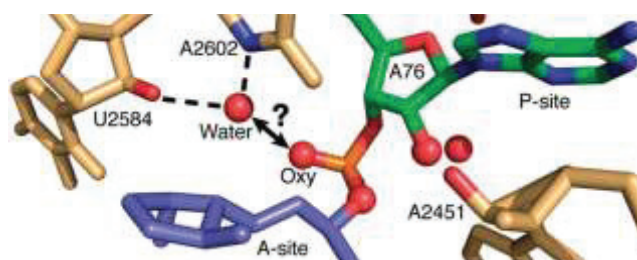


Figure 9 : Stabilisation de l'oxyanion par transfert de proton

L'eau faciliterait alors le transfert de proton entre le groupe α -amino et l'oxygène 3' du groupe partant du site P. Ces études cristallographiques démontrent également qu'aucun ion métallique n'agit dans la catalyse du transfert peptidique. En 2011, Strobel et *coll.* suggèrent à l'aide de modèles que le ribosome et la molécule d'eau stabiliseraient l'intermédiaire oxyanion (Figure 9)^[21]. La charge négative serait alors dit minimisée par l'ensemble des protagonistes, voir même neutralisée par échange de protons.

A.III.3.3. L'hydroxyle 2' de l'A76 de l'ARNt-peptidyle

Durant une longue période, les études de Strobel et *coll.* ont permis de mettre en relation l'hydroxyle 2' de l'ARNt-peptidyle avec la formation de la liaison peptidique dans la mesure où

cet hydroxyle est adjacent au centre réactionnel, proche du groupe partant de l'hydroxyle 3', et à proximité du groupe α -amino. En effet, le remplacement de cet hydroxyle par un atome d'hydrogène ou de fluor tend à baisser la cinétique de la liaison peptidique d'un facteur 10^6 [22]. Toutefois, quatre ans plus tard, Sprinzl et *coll.* ont prouvé que cet effet baisse lorsque les ARNt complets sont utilisés pour les expériences plutôt que de simples fragments [23].

Toutefois, en 2011, Rodnina et *coll.* suggèrent, non seulement, le rôle clé joué par cet hydroxyle en position 2' de l'ARNt-peptidyle (A76) dans le mécanisme de terminaison (c'est-à-dire, l'hydrolyse et la libération de la protéine fonctionnelle finale), mais aussi dans le mécanisme de catalyse peptidique en tant qu'accepteur - donneur de liaisons H dans un état de transition à 8 centres (Figure 8) [20]. Cette hypothèse est renforcée par Strobel et *coll.* la même année à l'aide d'études d'effets isotopiques cinétiques en modélisations moléculaires [13b]. En effet, les résultats indiquent un effet important de cet hydroxyle ce qui entraîne sa probable participation dans le mécanisme de transfert de protons (proton - shuttle).

A.III.3.4. Le rôle de l'A2451 puis de son hydroxyle en position 2'

A.III.3.4.a. Travaux de Yarus puis de Strobel

Le groupe de Yarus a mis en évidence dès 1995, le rôle majeur joué par l'A2451 dans la catalyse du transfert peptidique. Ils ont synthétisé un analogue mimant l'intermédiaire tétraédrique qui se forme lors du transfert peptidique (Figure 10).

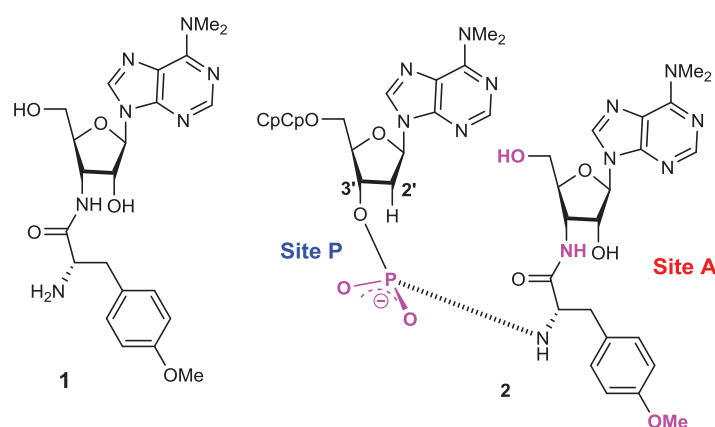


Figure 10 : Puromycine et intermédiaire de Yarus (la couleur mauve désigne les différences entre le composé et l'intermédiaire ribosomique naturel)

Au sein de ce composé se trouve la Puromycine, très largement connue comme inhibiteur de la synthèse peptidique, liée d'une manière covalente par un pont phosphoramidate à un trinucéotide CCdA. La Puromycine, une diméthyladénosine liée à un acide aminé paraméthyltyrosine, se comporte

de la même manière que l'aminoacyl-ARNt se trouvant normalement dans le site A lors du transfert peptidique. Le pont phosphoramidate sert, quant-à-lui, à imiter l'intermédiaire tétraédrique, tandis que l'extrémité 3' de l'ARNt-peptidyle est mimé par un trinucéotide. L'atome de phosphore modélise le centre tétraédrique de l'intermédiaire du transfert peptidique^[24].

Cette structure sous forme complexée dans le ribosome, a été étudiée pour tenter d'identifier les groupes fonctionnels impliqués dans le transfert peptidique. Ainsi, a-t-il été remarqué que l'azote N³ du nucléotide A2451 de *Escherichia Coli* se trouvait très proche des deux oxygènes du phosphore, et qu'il formait une liaison H avec le groupe α -amino du centre tétraédrique. De plus, en remplaçant ce nucléotide par un U2451, il a été montré que l'activité catalytique était réduite d'un facteur 10. Ces résultats ont suggéré que le nucléotide A2451 du site actif de la peptidyle transférase jouait un rôle dans le transfert peptidique.

En 2000, Strobel *et coll.* remarquent le pKa anormalement élevé (7,5) de l'azote N³ du nucléotide A2451 alors qu'il devrait normalement être voisin de 1. Ils décrivent un transfert peptidique comme un processus de catalyse acido - basique dans lequel l'azote N³ de A2451 viendrait arracher un proton du groupe α -amino de l'aminoacyl-ARNt (augmentant sa nucléophilie), permettant l'attaque de ce dernier sur la liaison ester du peptidyle-ARNt. La protonation de cet azote stabiliserait l'intermédiaire tétraédrique obtenu par une liaison H avec l'oxyanion 3' de l'A76 terminale du peptidyle-ARNt. Le transfert de proton entre ces deux entités serait l'étape suivante^[16]. L'année suivante, cette théorie est contredite par des données biochimiques et structurales, car elle aurait nécessité une pleine charge négative résiduelle et observable lors de l'état intermédiaire tétraédrique compensée par aucune autre fonction^[25].

A.III.3.4.b. Rôle de l'hydroxyle 2' de l'A2451

En 2005, la théorie de l'influence du nucléotide A2451 dans la catalyse du transfert peptidique est reprise par les équipes de Polacek et Micura après des observations de la structure cristalline du PTC suggérant une forte probabilité de liaison H entre l'hydroxyle 2' de l'A2451 et le groupe α -amino du substrat du site A^[26]. Divers analogues de l'A2451 sont synthétisés puis testés dans le centre actif de la peptidyle transférase pour quantifier leurs facultés à catalyser le transfert peptidique. Certains de ces analogues possèdent des variations sur la base adénine, voir même une délétion de la base ; d'autres sont des analogues 2'-désoxyribonucléotides. L'activité des analogues 2'-désoxyribonucléotide baisse considérablement, ce qui prouve que le 2'-OH de l'A2451 semble potentiellement favoriser l'orientation de l'attaque nucléophile lors de la formation de l'intermédiaire tétraédrique en jouant le rôle d'accepteur de liaison H^[27].

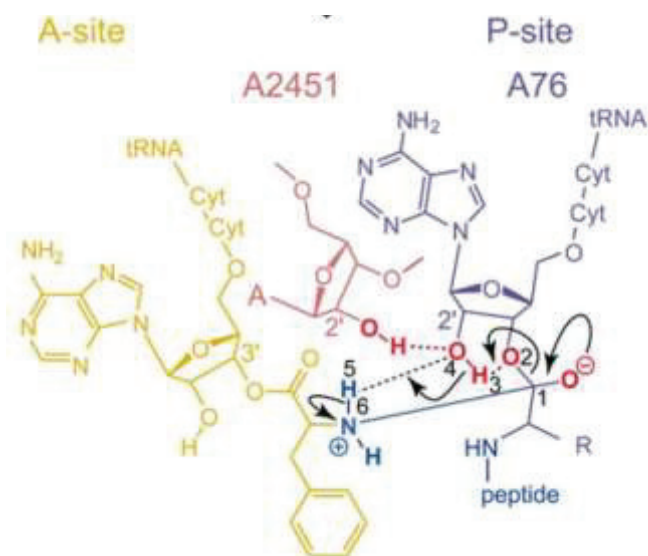


Figure 11 : Intermédiaire réactionnel du transfert peptidique catalysé par l'hydroxyle 2' du résidu A2451

Ces mêmes équipes ont essayé de modifier la position 2' de l'A2451 en remplaçant l'hydroxyle par un fluor, un -OMe ou par une fonction 2'-amino. Tandis que le remplacement par la fonction NH₂ n'engendre pas de grande différence lors du transfert peptidique, la substitution de l'hydroxyle par un fluor ou la méthylation du 2'-OH l'inhibe fortement^[28]. Ces résultats suggèrent que l'hydroxyle 2' de l'A2451 agit en tant que donneur dans une liaison H lors du transfert peptidique. Cette liaison H tient probablement grâce à l'hydroxyle 2' de l'A76 du peptidyl-ARNt du site P puisque seulement 2,5Å les séparent (Figure 11). Lorsque cette condition n'est pas remplie, le déplacement du proton de l'ammonium de l'intermédiaire tétraédrique vers l'hydroxyle 3' de l'A76 du peptidyl-ARNt est fortement perturbé.

Alors qu'il faut signaler que l'ensemble des nucléotides qui composent le PTC sont universellement conservés et ne jouent pas tous un rôle dans la catalyse du transfert peptidique, un nouveau résultat est apparu récemment mettant en jeu un appariement de type wobble au sein du PTC entre deux nucléotides ribosomales^[29]. Ces observations permettent de reconstituer la forme du PTC ainsi que les nucléotides qui sont proches de l'azote lors du transfert peptidique (Point vert, Figure 12).

Polacek et *coll.* pensent que cette paire de base se comporterait comme le destinataire du PTC des signaux envoyés par le polypeptide naissant, se trouvant dans le tunnel de sortie. Cette paire serait le régulateur de l'efficacité de la translocation lors de l'élongation.

En conclusion générale, de cette partie il est possible de résumer les différents indices obtenus sur le mécanisme supposé du transfert peptidique :

- L'hydroxyle 2' de l'A2451 intervient probablement comme donneur de proton dans une liaison avec l'intermédiaire ammonium chargé positivement ;
- Une ou deux molécules d'eau semblent intervenir lors du mécanisme de transfert de protons ;
- Entropie d'activation du groupe α -amino ;
- Aucune d'intervention d'ions métalliques ;
- Au pH physiologique de 7,5 certains aminoacyl-ARNt ne peuvent s'incorporer sans une aide extérieure. Ceci est peu révélateur car le pH local dans le PTC pourrait être fortement décalé ;

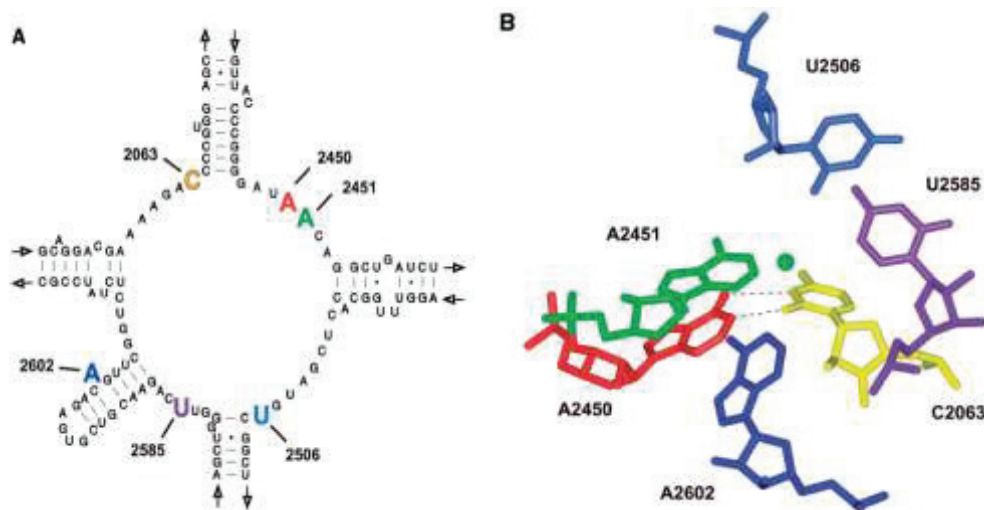


Figure 12 : Visualisation des nucléotides (16A) et visualisation tridimensionnelle (16B) du PTC

Pour finir sur cette partie traitant de la catalyse du transfert peptidique, il est important de dire que la grande majorité des groupes de recherche, travaillant sur le sujet, se concentrent sur le site P ainsi que ses substrats. Au contraire, le site A est beaucoup moins étudié, voir même oublié. Pourtant, le site A est le siège de la totalité des aa-ARNt à ajouter lors de l'élongation. Nous envisageons d'étudier la catalyse du transfert peptidique du site A à partir d'un inhibiteur de la synthèse des protéines : la puromycine.

B. La Puromycine : inhibiteur du transfert peptidique

B.I. *Généralité sur la Puromycine*

B.I.1. *Définition, origine, et activités*

La puromycine (6-diméthylamino-9-[3-p-méthoxy-L- β -phénylalanyl]amino-3-désoxy- β -D-rifuranosyl]purine a été découverte en 1952 par Porter *et coll.* (Figure 13). Il s'agit d'un nucléoside ayant des propriétés antibiotiques et métabolisé par une bactérie : *Streptomyces alboniger*^[30]. Dès les

années soixante, sa ressemblance structurale avec l'adénosine terminale de l'extrémité 3' « CCA76 » de l'aminocyl-ARNt du site A est décrite^[31].

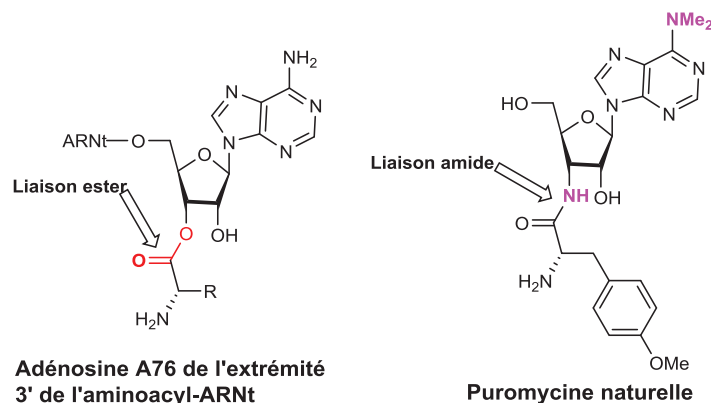


Figure 13 : Analogie structurale entre l'A76 et la puromycine

Il y a très peu de différences structurales entre l'A76 aminocyl-ARNt et la puromycine. Cependant, alors que l'amine terminale est sous forme NH_2 , la puromycine est composée d'une amine tertiaire diméthylée sur la base adénine. De plus, la liaison ester reliant l'ARNt avec l'acide aminé est remplacée dans la puromycine par une liaison amide plus stable. Cette plus grande stabilité lui procure des propriétés inhibitrices de la biosynthèse des protéines. Cette molécule est donc responsable de l'arrêt de la croissance des protéines aussi bien chez les procaryotes que chez les eucaryotes du fait de cette liaison amide. De plus, il est essentiel de mentionner que la puromycine est capable d'entrer indépendamment dans le ribosome du fait de sa petite taille. En effet, elle n'influe pas sur l'activité EF-Tu GTPasique^[32] et n'a besoin d'aucun facteur soluble pour fonctionner^[33].

B.1.2. Mode d'action de la Puromycine

La puromycine agit comme bio-isostère de l'aminocyl-ARNt A76. Il inhibe spécifiquement et irréversiblement la biosynthèse de protéines. Grâce à sa petite taille, la puromycine, une fois injectée dans l'organisme, rentre dans la cellule, gravite dans le cytoplasme à proximité des ribosomes et est capable de se lier au site A du ribosome sans reconnaissance de codons - anticodons. Une fois liée, elle s'incorpore dans la chaîne polypeptidique en croissance fixée sur le site P^[34] à n'importe quel moment. Une fois associée (Schéma 4), la synthèse protéique ne peut se poursuivre : la présence de la liaison amide, entre la puromycine et le dernier aa ajouté, est très stable sur le carbone 3' ne peut être rompue. Aucun acide aminé ne peut alors s'introduire ultérieurement.

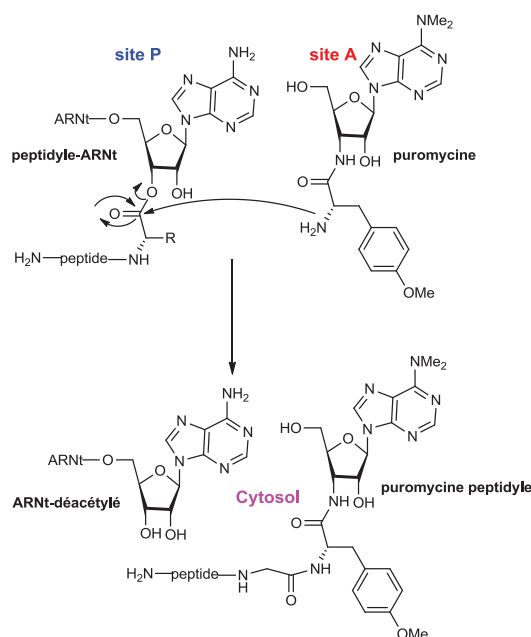


Schéma 4 : Mode d'action de la puromycine

Comme la synthèse peptidique ne peut se poursuivre, le puromycine-N-peptidyle (dont la longueur de chaîne varie en fonction du moment où la puromycine a été incorporée) est détachée du ribosome comme un aminoacyl-ARNt normal (il ne possède pas d'anticodon)^[35]. La protéine tronquée est libérée dans le cytosol, et ne remplira évidemment pas le rôle qui lui était assignée et entraînera, inévitablement, la mort cellulaire. D'un point de vue purement mécanistique, le groupement α -amino de la puromycine effectue une attaque nucléophile S_N^{2t} sur le centre électrophile de la liaison ester de la chaîne polypeptidique en formation^[36].

B.I.3. Activités biologiques de la Puromycine

La puromycine est un antibiotique naturel qui possède un très large spectre d'activités. En effet, elle inhibe non seulement la biosynthèse des protéines des cellules procaryotiques (protozoaires, algues, cellules animales, insectes et virus à ARN)^[37] mais aussi celle des cellules eucaryotiques. Grâce à cette activité, cette molécule a bien sûr été décrite comme agent antitumoral^[38]. Elle est aussi un très bon inhibiteur de la croissance des organismes gram-positifs tout en présentant une activité plus faible contre les organismes Gram négatifs. La puromycine a aussi été reportée comme antipaludique.

La Puromycine a également été utilisée pour mettre en évidence la synthèse protéique lors de phénomènes physiques complexes, comme la mémoire. Son injection dans le cerveau d'un animal, l'empêche de stocker des informations^[39]. La libération d'une puromycine-peptidyle laisse présager

que l'information pourrait être conservée en mémoire sous la forme de peptides (neuropeptides). La puromycine inhibe également :

- La synthèse de l'interféron^[40] ;
- La synthèse de certains anticorps (protéines complexes) lorsqu'elle est ajoutée à des cellules isolées^[41] ;
- La 3', 5'-AMP cyclique phosphodiesterase de l'hémi diaphragme du rat (in-vitro)^[42] ;
- L'acétylcholinestérase d'hématies humaines et bovines^[43].

Malheureusement, sa grande toxicité réduit son utilisation comme simple outil de recherche fondamentale. En effet, il a été montré qu'elle engendre le PAN (puromycine aminonucléoside, schéma 5) qui, lorsqu'elle est monométhylée sur son azote N⁶ et phosphatée en position 5', va induire une forte toxicité chez les eucaryotes (néphrotoxicité chez le rat). Ainsi, n'a-t-elle jamais été utilisée à des fins thérapeutiques chez l'homme (Voir B.II). Enfin, étant donné que *Streptomyces alboniger* se prémunit efficacement contre l'activité de son propre métabolite, la question d'une résistance bactérienne à la puromycine de façon plus générale reste à considérer avec la plus grande attention^[44].

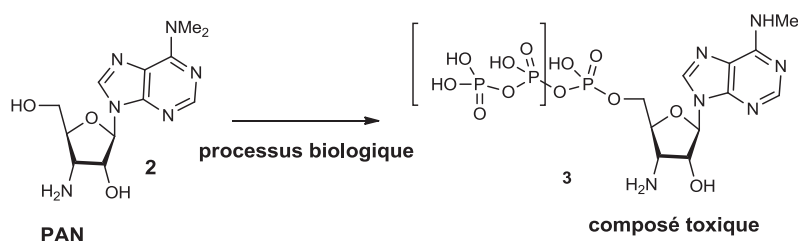


Schéma 5 : Transformation de PAN en son composé toxique triphosphaté et N⁶-monométhylé

B.I.4. Les groupes fonctionnels de la Puromycine nécessaires à son activité biologique

Suite à sa découverte dans les années 50, la puromycine a passionné les scientifiques. Sa structure partielle a été décrite pour la première fois par Waller et coll. en 1953^[45]. La confirmation de son motif 3'-amino-3'-désoxy intervient deux ans plus tard par des études synthétiques^[46]. Ce n'est qu'une dizaine d'année plus tard que sa structure a été décrite entièrement par RMN (60MHz et 100MHz)^[47] puis par rayons X^[48]. Dans les années soixante dix, les scientifiques ayant analysé sa toxicité, essayent de clarifier la relation structure – activité en procédant à la synthèse de nombreux analogues. La médecine étant le but ultime, les chercheurs tendent à essayer de préserver l'activité de la puromycine tout en baissant sa toxicité. Nathans et Neidle^[49] ont examiné les effets engendrés par les analogues et isomères de la puromycine synthétisés sur le système ribosomique d'*Escheridia Coli*. Ces études ont permis d'en apprendre un peu plus sur les groupements et fonctions requises pour préserver l'inhibition de la synthèse protéique :

- Le composé doit être un aminonucléoside porteur d'un aminoacyle en position 3'. Cette partie aminoacyle est la plus importante dans l'activité biologique du composé ;
- Les produits de déconnexion de la puromycine c'est-à-dire la base adénine, le cycle furanose et l'acide aminé ne sont pas actifs vis-à-vis des cellules tumorales de la souris^[50]. Néanmoins le composé PAN a montré tout de même une certaine activité ;
- La présence d'acides aminés aromatiques (tyrosine, phénylalanine) en position 3' s'est avérée nécessaire à l'activité « puromycine like »^[51]. En effet, l'activité de ces composés est supérieure à celle en présence d'acides aminés saturés cycliques et acycliques (glycine, proline, leucine)^[52]. Certaines observations ont même montré que l'activité dépendait de la taille et de la géométrie de la chaîne latérale^[44b] de la puromycine. Par conséquent, les analogues contenant un dipeptide à la place du groupe méthoxytyrosine sont inactifs ;
- La configuration de l'acide aminé doit nécessairement être de type L^[33, 52] ;
- La conformation du cycle furanose semble être requise pour l'activité biologique (voir plus loin) ;
- Les groupements méthylés présents sur l'azote N⁶, ainsi que sur le phénol de la partie tyrosinique ne sont pas indispensables à l'activité biologique^[53] ;
- L'étude des analogues composés d'un cyclopentane en remplacement de la partie furanose a révélé que l'activité antimicrobienne et l'inhibition de la synthèse protéine était préservée. Par contre, des analogues présentant un motif cyclohexane n'ont montré aucune activité^[54] ;

La puromycine est donc un composé qui a longtemps fasciné les scientifiques notamment par sa capacité à arrêter la biosynthèse des protéines à l'aide de sa liaison amide : ils cherchent à trouver un analogue de la puromycine capable de conserver son activité tout en diminuant sa toxicité pour l'utilisation médicale. Dans la partie suivante, nous allons nous concentrer sur l'explication de la toxicité de la puromycine.

B.II. Toxicité de la Puromycine

Nous avons pu relier la toxicité de la puromycine au composé PAN obtenu lors de la métabolisation de la puromycine et montrant une néphrotoxicité chez le rat^[55]. Par des processus biologiques, cette PAN donne naissance à un composé momométhylé sur l'azote N⁶ et phosphaté en position 5', qui constitue le véritable responsable de la toxicité de cet antibiotique chez les procaryotes et eucaryotes. Dans cette partie nous allons commenter l'apparition de ce composé.

B.II.1. Formation des ribonucléotides et des désoxyribonucléotides

Dans la partie A.I.2, les quatre ribonucléotides de l'ARN ont été présentés, tous composés d'un ou plusieurs groupements phosphates, d'un sucre D-ribose et une base azotée (adénine, guanine, uracile et cytidine). Certains sont quelquefois constitués d'une base thymine (utilisée plus couramment dans l'ADN), associée à un désoxyribose ou l'inosine dans certains brins. Les ribonucléotides interviennent dans une multitude de processus biochimiques en tant que briques de construction de l'ARN. Ainsi, dans cette partie, rapportons-nous brièvement les moyens d'obtention de ces ribonucléotides et les enzymes servant à les phosphoryler. Les ribonucléotides sont obtenus à l'aide de deux voies distinctes appelées voie de synthèse *de Novo* et la *voie de récupération* (recyclage).

B.II.1.1. Synthèse des ribonucléotides par la voie *de Novo*

B.II.1.1.a. Synthèse des ribonucléotides pyrimidiques

Dans la synthèse des ribonucléotides pyrimidiques *de Novo*, la base est construite en première puis elle est additionnée au 5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphate (PRPP). Le processus de réaction est catalysé par plusieurs enzymes différentes. La synthèse commence au sein du canal de la carbamyle phosphate synthétase II, qui est une enzyme cytosolique. Cette enzyme est composée de deux sites. Dans un premier site, elle hydrolyse la glutamine en ammoniac au cours d'une réaction complexe. Le second site est plus important, et est lui-même divisé en deux domaines qui catalysent chacun une étape ATP dépendante. En conséquence, le bicarbonate est transformé dans le long tunnel de cette enzyme en carbamyle phosphate en trois étapes (Schéma 6).

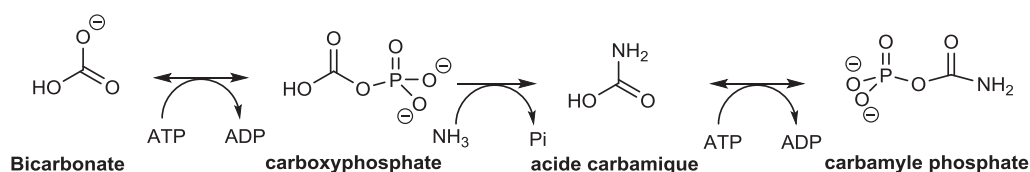


Schéma 6: Processus menant à la formation de carbamyle phosphate en 3 étapes

Ensuite, le carbamyle phosphate est transformé en N-carbamylaspartate par action d'une ATCase. Le composé obtenu se cyclise en dihydroorotate, oxydé en orotate à l'aide du NAD^+ . C'est à ce moment qu'est ajouté le PRPP à l'aide d'une enzyme phosphoribosyle transférase pour donner l'orotidylate, qui est décarboxylée en uridylate par une enzyme décarboxylase. L'UMP est le précurseur des autres ribonucléotides pyrimidiques. L'UTP est obtenue par double phosphorylation de l'UMP et la CTP est obtenue par remplacement de l'un de ses groupes carbonyles par un groupe amine apporté par la glutamine (Schéma 7). Les processus de phosphorylation seront regardés de plus en détail dans une autre partie.

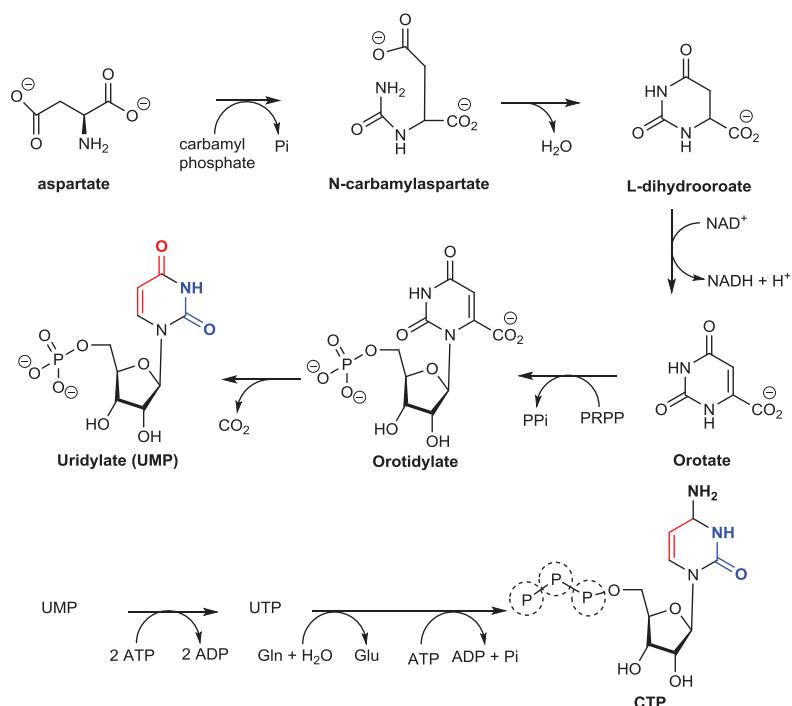


Schéma 7 : Cyclisation de la base azotée pyrimidique et formation d'UMP et CTP

Ainsi, est-il bon de signaler que l'UTP et la CTP sont obtenues à partir de petites molécules comme le bicarbonate, l'aspartate et la glutamine par des réactions catalysées par au moins 6 enzymes différentes. Ceci démontre une nouvelle fois la complexité des processus biologiques mais aussi leur efficacité.

B.II.1.1.b. Synthèse des ribonucléotides puriques

Contrairement à la synthèse des bases pyrimidiques, la synthèse *de Novo* des bases puriques commence directement avec l'ose cyclique monophosphaté. C'est donc la base qui est construite autour du sucre et non le contraire. La première étape permet à l'ammoniac résultant de l'hydrolyse de la glutamine de se greffer sur le PRPP. Cette réaction est catalysée par une enzyme allostérique : la phosphoribosyle amidotransférase. Ensuite, le cycle purique se construit progressivement sur cette structure à l'aide de mécanismes activant par phosphorylation les oxygènes liés à un carbone. Ces étapes sont suivies de l'attaque nucléophile du groupe phosphoryle par une amine (Schémas 8 et 9) et catalysée par des enzymes homologues à la carbamyle phosphate synthétase.

les scientifiques ont étudié les mécanismes de phosphorylation donnant naissance à ces NTP dans l'organisme. L'ensemble de ces phosphorylations, souvent réversibles, est assuré par des enzymes dont le but est de greffer étapes après étapes un phosphate sur les nucléotides (Figure 14). Par conséquent une adénosine récupérée par la voie de récupération peut traverser la membrane plasmique de la cellule à l'aide de protéines de transfert, être monophosphatée par une ribonucléoside kinase (rNK), puis être diphosphatée par une nucléoside monophosphate kinase (NMPK) et triphosphatée par une nucléoside diphosphate kinase (NDPK). Il en est de même pour les autres types de ribonucléotides^[58].

Dans les cellules humaines, il existe trois rNK différentes : Adénosine kinase (ADK), uridine-cytidine kinase 1 (UCK1) et uridine-cytidine kinase 2 (UCK2). L'ADK catalyse la phosphorylation de l'adénosine en AMP tandis qu'UCK1 et UCK2 catalysent la formation d'UMP et de CMP (Tableau 2). Ensuite, il existe quatre groupes de NMPK dans les cellules humaines portant le nom de leurs substrats préférés : dAMPK, dGMPK, dUMPK-dCMPK et dTMPK. Ces enzymes sont capables de phosphoryler à la fois les dRN et les RN. Il existe une seule famille de NDPK divisée en au moins huit enzymes différentes isoformes capables également de phosphoryler les dRN et RN. Dans la plupart des cas, il est bon de garder en mémoire que la phosphorylation initiale est le facteur limitant du processus de triphosphorylation.

Natural substrates of the human dNKs and rNKs	
dNK	Natural substrates
TK1	dThd, dUrd
TK2	dThd, dUrd, dCyd
dCK	dCyd, dAdo, dGuo
dGK	dGuo, dAdo, dIno
rNK	Natural substrates
ADK	Ado, dAdo
UCK1	Urd, Cyd
UCK2	Urd, Cyd

Tableau 2 : Substrats des différentes enzymes de monophosphorylation existantes

Comme nous l'avons vu précédemment, la PAN est un ribonucléoside adénylique dont l'azote N⁶ est diméthylé, formé sur la base d'un ribose dont le centre 3' est aminé. Il est important de regarder comment la puromycine peut, à travers cet intermédiaire, devenir une molécule néfaste pour les êtres humains, et donc être reléguée à un simple atout pour la recherche fondamentale.

B.II.2. D'où vient la toxicité de la Puromycine ?

B.II.2.1. PAN aminonucléoside : molécule toxique induite par la puromycine

Dès 1958, la néphrotoxicité de la puromycine a été attribuée à la libération enzymatique de l'aminonucléoside 6-(diméthylamino)-9-(3'-amino-3'déoxy-β-ribofuranosyl) purine (PAN, **2**) par hydrolyse de la chaîne latérale d'acides aminés^[59]. En effet, la PAN (**3**, **4**, **5**) est convertie en trois composés différents chez le rat ayant reçu une injection intraveineuse de PAN 90 min avant leur sacrifice (Schéma 10)^[60]. Les trois composés ont été une ou deux fois méthylés (par des enzymes du foie) sur l'azote N⁶ et le composé **4** est isolé sous forme de composé **3** monophosphorylé (Schéma 10). Les résultats suivants sont reproductibles lorsque l'expérience est effectuée avec le foie de lapin.

De plus, ces résultats ont été confirmés par les analyses effectuées par le groupe de Lindberg. La monophosphorylation du PAN-monométhyl (**4**) par l'adénine kinase est possible ainsi que ses di- et tri-phosphorylation par une AMPK et une ADPK^[50]. La formation de la PAN-monométhylée et triphosphatée est donc possible au niveau des cellules rénales. Ce serait probablement le métabolite actif responsable de la néphrotoxicité de la puromycine chez les êtres vivants.

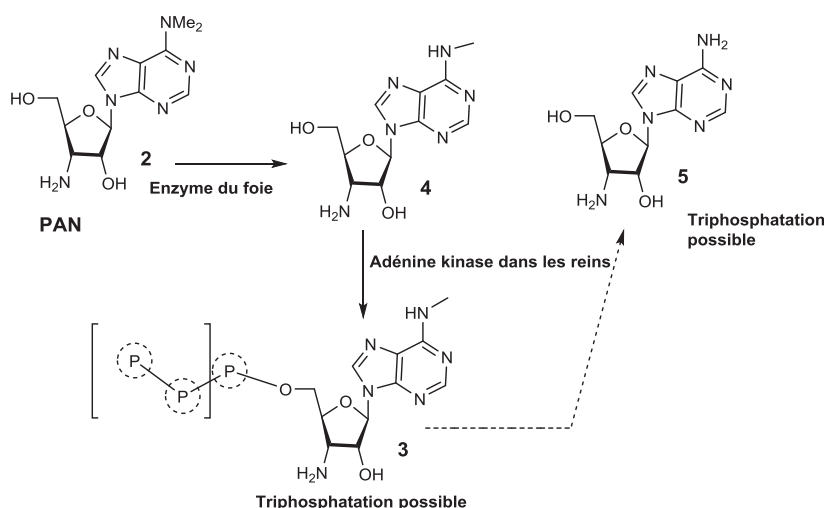


Schéma 10 : Molécules isolées dans les extraits de foies de rats étudiés

B.II.2.2. Explication de sa formation dans l'organisme

L'ensemble de ces données est renforcé par les travaux de Vince et coll. qui ont remplacés le 5'-OH de la puromycine par un simple hydrogène^[61] et par un chlore^[62] formant des 5'-déoxypuromycine. Les études des 5'-déoxys PAN n'ont montrées aucune néphrotoxicité prouvant que le 5'OH est bien la deuxième fonction impliquée dans la cytotoxicité de la puromycine. En conclusion, les deux fonctions impliquées dans la toxicité de l'aminonucléoside puromycine PAN sont donc l'azote N⁶-monométhylé et l'hydroxyle 5'. N'oublions pas que les recherches sur les analogues de la

puromycine ont permis à Vince et coll. de synthétiser, d'étudier l'abacavir, un analogue nucléosidique, comme inhibiteur de la transcriptase inverse pour le traitement du HIV.

Pour conclure nous pouvons dire que la toxicité de la puromycine provient de composés N⁶-monométhylés (**3**, Schéma 11), mono- di- ou triphosphatés se formant lors des processus biologiques. L'isolation de 3'-amino-3'-déoxyadénosine proviendrait de la déméthylation des dérivés phosphatés (**3** → **5**, schéma 10). Les nucléotides formés causeraient le grave syndrome néphrotique et la mort des organismes. Rien ne prouve encore la formation des composés di- et triphosphatés mais elle est plus que probable dans la mesure où il est démontré que le composé **4** est un substrat de l'adénosine kinase responsable de la première phosphorylation. Il n'y a pas de raison que les phosphorylations successives ne se fassent pas puisque la monophosphatation est généralement l'étape cinétiquement déterminante de la phosphorylation des NTP. Par conséquent, ce composé **3** peut éventuellement rentrer en concurrence avec les (d)NTP lors de processus catabolique en tout genre (réplication, transcription).

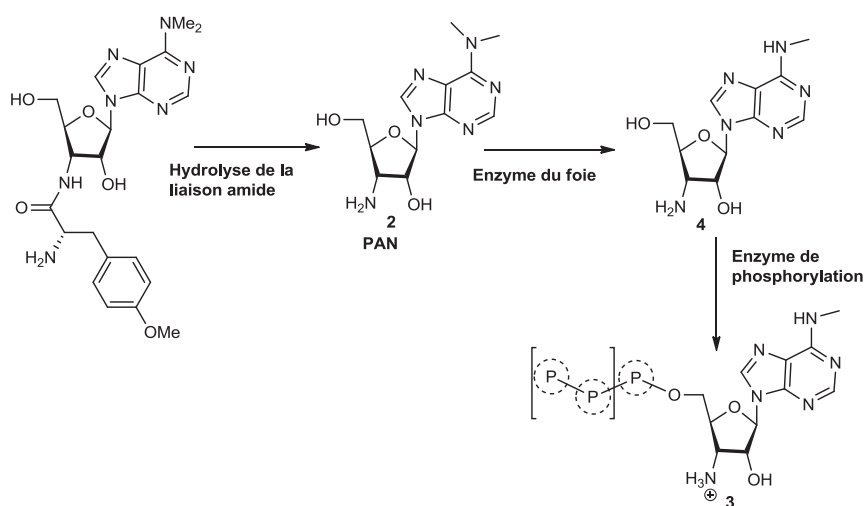


Schéma 11 : Mécanisme de la puromycine menant à son action cytotoxique

L'activité des principes actifs nucléotidiques dépend fortement de leurs capacités à être phosphorylées par les enzymes de phosphorylation virales et cellulaires. Par conséquent, les NTP sont également des substrats de l'ARN polymérase qui les utilisent pour la synthèse de l'ARN lors de la transcription. De manière équivalente les dNTP sont des substrats des ADN polymérases pour la fabrication d'ADN lors de la répllication du génôme. Donc les (d)NTP sont essentiels non seulement pour le stockage d'énergie, mais aussi pour les processus les plus fondamentaux.

L'ensemble de ces nucléotides est formé sur une base contenant un sucre pouvant adopter deux conformations particulières nord (2'-exo/3'-endo), ou sud (2'-endo/3'-exo) reliées entre elles par un équilibre réversible. Depuis de longues années, les scientifiques ont observé une certaine dépendance entre activité des enzymes et conformation du sucre. Pour étudier plus attentivement ces dépendances

de conformation, ils synthétisent des nucléotides dans lesquels la structure du sucre est bloquée dans une seule conformation appelés Nucléosides à Conformation Bloquée Nord ou Sud.

C. Nucléosides à Conformation Bloquée Nord et Sud

C.I. *Equilibre conformationnel des ribonucléosides*

C.I.1. Introduction

Une grande partie des médicaments de types nucléosidiques sont en réalité un assemblage d'une base azotée de l'ADN/ARN avec un cycle furanose. Il est parfois compliqué d'expliquer l'activité de ces composés : la localisation de leurs activités, la forme du principe actif. Alors que certains sont thérapeutiquement très puissants, d'autres demeurent inactifs. Depuis une quinzaine d'année, un grand nombre de nucléosides ont été synthétisés et isolés car ils ont révélé des activités antivirales et antitumorales très prometteuses. De ce fait, des nucléosides non naturels ont été synthétisés comportant des modifications sur le sucre et sur la base azotée. Ces modifications ont permis aux chercheurs de se rendre compte que la conformation du sucre est très importante. En effet, certaines enzymes des processus biologiques ont des préférences pour la conformation du D-ribose ou désoxyribose de son substrat.

En solution les ribonucléosides et désoxyribonucléosides sont en équilibre dynamique rapide entre les conformations nord (N, 3E , 3'-endo, 2'-exo) et sud (S, 2E , 2'-endo, 3'-exo) (Figure 15). Par conséquent, l'interconversion entraîne une modification de la direction des substituants sur les carbones (1', 2', 3', 4'). Le fait de concevoir des nucléosides à conformation bloquée permet, de cette façon, d'étudier les préférences des enzymes et de remonter à la conformation adoptée par le ribofuranose dans le site actif de certaines enzymes ciblées^[63].

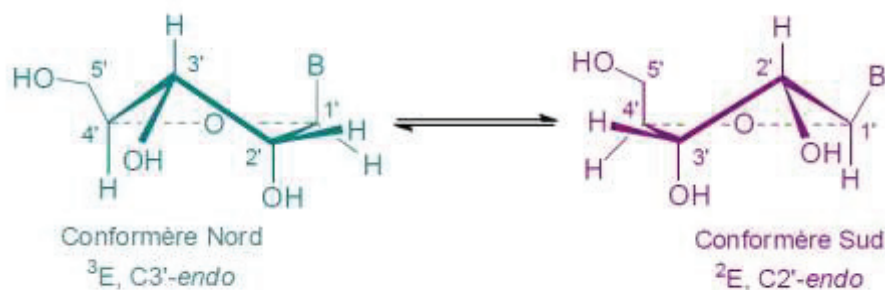


Figure 15 : Equilibre dynamique des conformations d'un ribonucléoside

De plus, il est important de signaler que les conditions du milieu (degré d'hydratation, la concentration saline, la coordination à des ions métalliques, la fixation à des protéines, des interactions intermoléculaires, etc.) peuvent intervenir dans les conformations adoptées par les furanoses. La majorité de ces informations pourrait aider à interpréter les conformations hélicoïdales complexes adoptées par l'ADN et l'ARN. La barrière d'énergie à franchir pour passer de l'une à l'autre des conformations extrêmes du ribofuranose est d'environ 4,7 kcal.mol⁻¹. Ainsi, l'élaboration d'oligonucléotides, dans lesquels ont été introduits au préalable des nucléosides biaisés dans une conformation donnée (LNA et BNA : Locked and Bridged Nucleic Acids), permet-elle de comprendre comment la perturbation environnementale d'une partie d'un double brin peut affecter la fonction biologique initiale. Depuis une quinzaine d'années, des nucléotides à conformations restreintes ont été synthétisés par diverses méthodes dans lesquelles le cycle furanose a été modifié pour maintenir le composé soit dans une conformation plutôt sud, soit dans une conformation plutôt nord.

C.I.2. Explication des équilibres pseudo-rotationnels du ribofuranose

Depuis les années 70, la caractérisation d'un nucléoside se fait à l'aide de 4 paramètres structuraux^[64]. En premier lieu, il y a l'angle de torsion glycosidique χ , qui spécifie le positionnement de la nucléobase par rapport au sucre. Lorsque l'azote N3 d'une purine ou le carbonyle C2 d'une pyrimidine est au dessus du furanose, la position est dite *syn*. A l'opposé, la position est *anti* lorsque ces atomes se situent dans des directions opposées. Ensuite, il y a l'angle de torsion γ (3 rotamères γ^+ , γ^- , γ^t) qui caractérise l'orientation de l'hydroxyle 5' par rapport au carbone 3' du sucre (Figure 16).

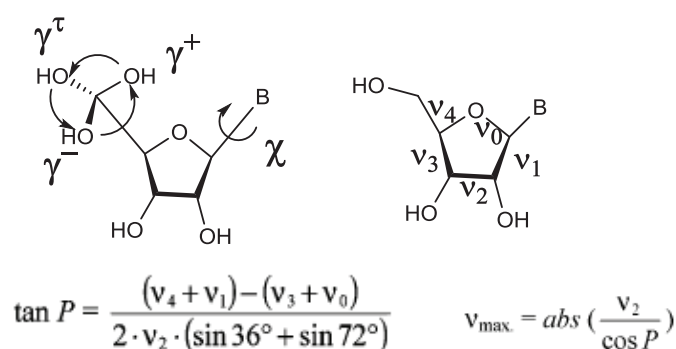


Figure 16 : Représentation des paramètres structuraux (γ , χ , v_{\max} et P) des nucléosides et fonctions permettant leur calcul

L'écart à la planéité du ribofuranose (« puckering ») est établi par le calcul de l'amplitude maximale de déformation v_{\max} et par l'angle pseudo-rotationnel de phase P . Ce dernier dépend

fortement des cinq torsions endocycliques du ribofuranose (ν_0 - ν_4). Une fois les deux paramètres structuraux calculés, il est possible de les visualiser sur un cercle de rayon ν_{\max} .

En effet, cette représentation permet de présenter de façon plus claire et concise la conformation adoptée par le ribofuranose du nucléoside. Par convention, il est établi que le paramètre $P=0^\circ$ représente le nucléoside sous sa forme nord absolue en conformation « twist » (3T_2 , 2'-exo/3'-endo), tandis qu'une valeur de $P=180^\circ$ représente, par opposition, une conformation sud absolue du nucléoside (twist, ${}_3T^2$, 2'-endo, 3'-exo). Le rayon du cercle ν_{\max} , est un paramètre caractérisant l'amplitude de la conformation, c'est-à-dire le degré de décalage maximal par rapport au plan défini par trois atomes du pentagone. Il est normal que l'angle pseudo-rotationnel P varie de 0° à 360° par incrément de 18° , puisqu'il existe pour le ribose 20 conformations différentes (twist (T), enveloppe (E)). Donc, la totalité des conformations possibles du ribofuranose est traversée (Figure 17).

Des scientifiques ont recensé un grand nombre de nucléosides et de nucléotides formés sur le motif ribofuranose et ont montré par un diagramme que la majorité de ceux-ci se situaient dans les domaines antipodaux, c'est-à-dire dans l'enveloppe 3E ($P = 18^\circ$, C3'-endo) pour le nord et 2E ($P = 162^\circ$, C2'-endo) pour le sud (Figure 18). Ces deux domaines ne représentent pourtant que 10% de l'aire pseudo-rotationnelle. Quant à l'amplitude maximale, elle est également comprise dans une fourchette de 30 à 45 pour la grande majorité des nucléosides testés^[65].

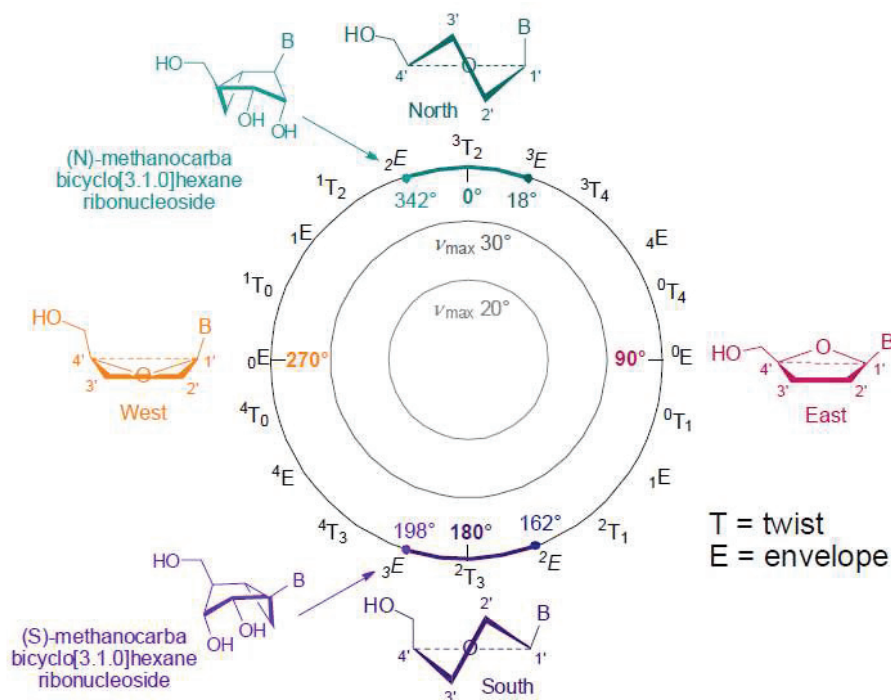


Figure 17 : Cycle pseudo-rotationnel du ribofuranose

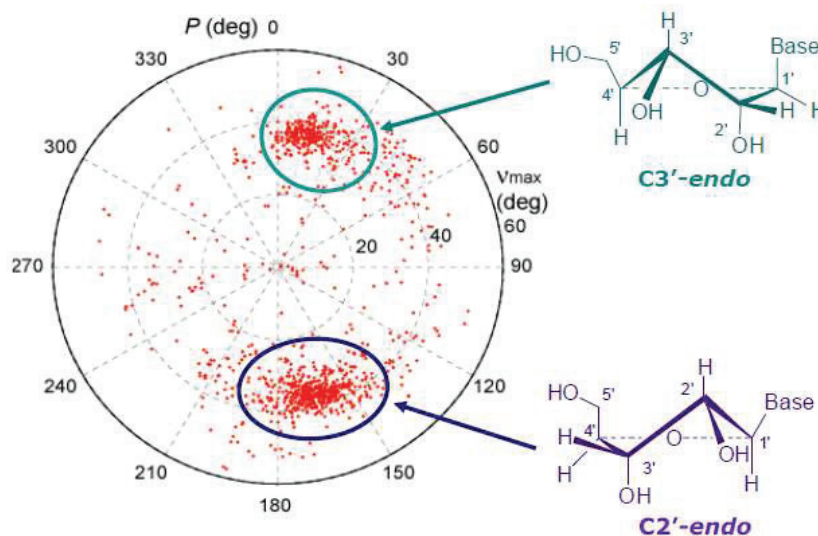


Figure 18 : Distribution des β -nucléosides en fonction de leurs paramètres P et v_{\max} à partir de la base de données des structures RX de Cambridge

Il existe un cinquième paramètre permettant d'avoir une idée approximative de la conformation adoptée par les nucléosides indépendamment des 4 paramètres décrits ci-dessus. Il s'agit de la constante de couplage $J_{H1'-H2'}$. En effet, la valeur de cette constante de couplage permet d'avoir une estimation du rapport de l'équilibre conformationnel ribofuranose/xylofuranose et d'en déduire la conformation probable adoptée. Son calcul se fait de cette manière ($\%Sud = 100 - \%Nord = 10 \cdot J_{H1'-H2'}$).

Il est désormais de convention qu'un nucléoside est en conformation nord lorsque son angle P est compris entre 342° (2E) et 18° (3E) (zone verte, figure 17) et en conformation sud lorsque P se situe dans l'intervalle $162-198^\circ$. Les nucléosides se trouvent donc généralement à $\pm 18^\circ$ maximum des conformations absolues nord (0° , 3T_2) et sud (180° , 3T_2).

C.I.3. Nucléosides restreints en conformation nord

Durant la première partie des années 2000, la confection de nucléosides visant à bloquer la structure du ribofuranose dans l'une ou l'autre des configurations a explosé. Beaucoup de méthodologies différentes ont vu le jour. Deux types de nucléosides nous intéressent tout particulièrement :

- Les nucléosides qui s'appuient sur une base osidique en préservant l'atome d'oxygène au sein du cyclopentanose et qui utilisent des ponts pour relier une ou plusieurs positions du cycle osidique permettant le repliement de ces nucléosides en conformation nord ou sud ;

- Les nucléosides formés sur une base de 5 carbones utilisant un motif cyclopropane qui permet de bloquer le nucléoside dans une conformation nord ou sud selon son emplacement (Marquez). Cette méthode a été décrite dès 1994 par V. Marquez et largement exploitée depuis, donnant naissance à plusieurs dizaines de composés carbonés bicycliques.

Les bases azotées utilisées sont les bases usuelles de l'ADN et l'ARN (Thy, Ade, Ura, Cyt, Gua) ce qui permet aux nucléosides synthétisés d'être utilisés comme monomères pour la synthèse d'acides nucléiques à conformation restreinte appelés LNA^[66]. Etant connu depuis de nombreuses années que le ribose a tendance à adopter une configuration C3'-endo dans la double hélice d'ADN/ARN et une conformation plutôt C2'-endo dans les duplex ADN-ADN, les nucléosides à conformation bloquée nord peuvent être utilisés comme partenaires d'hybridation complémentaire des oligonucléotides de l'ARN. Par conséquent, des propriétés résultant du verrouillage du ribose dans une certaine conformation ont pu être observées. En effet, ces oligonucléotides ont la faculté d'améliorer l'organisation du brin en favorisant l'empilement des nucléobases (« stacking »). Le blocage conformationnel permet également à ces LNA d'être beaucoup plus stables thermiquement que des ADN et ARN^[67]. Cette stabilité provient du repliement d'un double brin, de l'appariement des bases consécutives et de l'hybridation des brins complémentaires et non pas d'une stabilité covalente. L'ampleur de cette découverte a eu un impact majeur sur la communauté scientifique et les synthèses de nucléosides à conformation bloquée se sont démultipliées.

Une des modifications les plus utilisées pour bloquer la structure du sucre en conformation nord est l'introduction d'un pont oxétane entre l'hydroxyle 2' et le carbone 4' (2O', 4'C). Cette méthode a été largement utilisée par les groupes de Wengel et Imanishi (Figure 19), permettant de restreindre la conformation des nucléosides en reliant les positions 2' et 4' comme dans les structures **6-11**^[66, 68]. Ensuite, Wengel et *coll.* imaginent et synthétisent tout d'abord des structures dans lesquelles l'oxygène du cycle oxétane est remplacé par un azote (azétidine) **12-13**^[69] puis des nucléosides 3'-désoxy contenant l'irremplaçable pont oxétane **20-21**^[70] suivis très rapidement par des structures avec des nucléosides L-ribose **22-23**^[71]. Entre temps, le groupe de Günic a allongé le pont 2'-4' responsable de la contrainte conformationnelle et donné naissance à des structures plus complexes **14-19**^[72]. S'inspirant de ces travaux de nouveaux analogues, dans lesquels le bras initial est remplacé par des motifs tétrahydrofurane **24-29**^[73], par une pyrrolydine **40**^[74], par un cyclobutane **43**^[75], par un cyclopentane **41**, et même un cyclopentène **42**^[76] et pyrane **30**^[77] voit rapidement le jour.

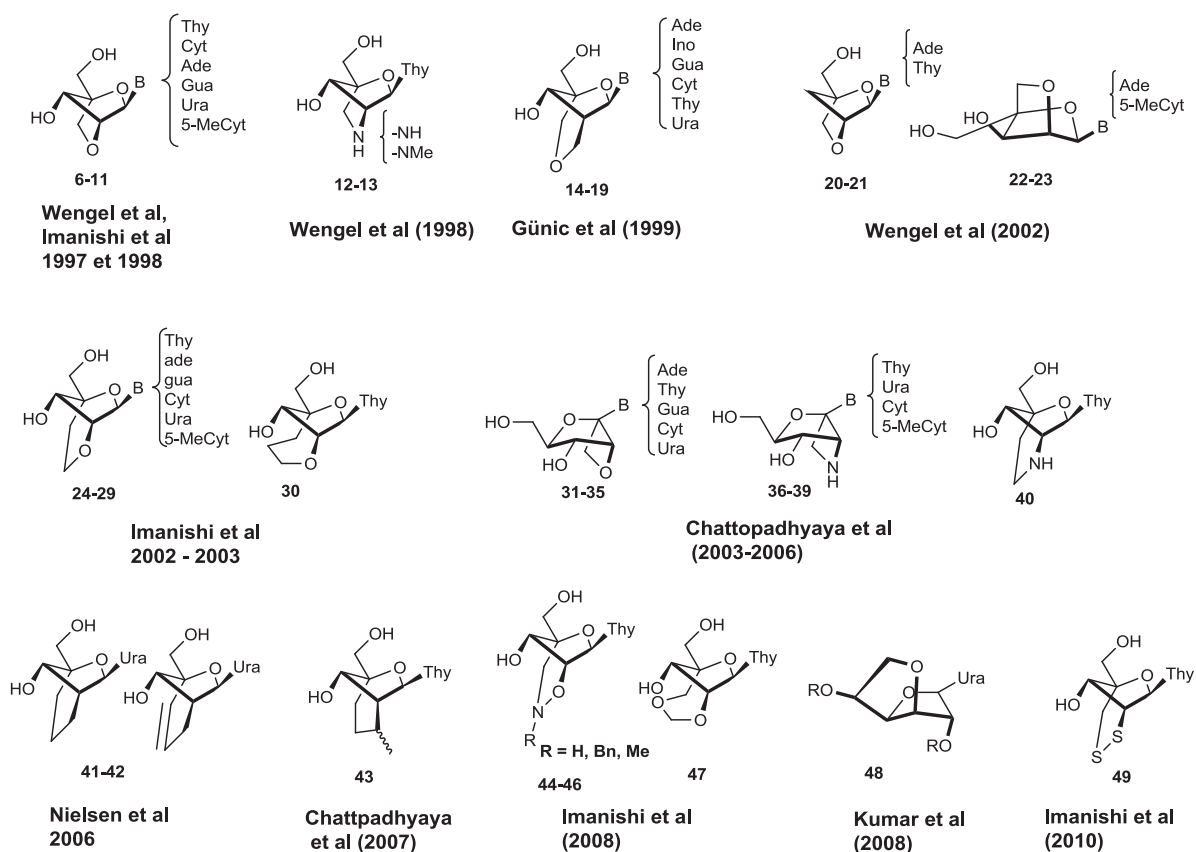


Figure 19 : Représentation chronologique des principaux nucléosides en conformation nord synthétisés

Plus tard des liens encore plus originaux, apparaissent tels qu'un pont disulfure structure **49**^[78], tels que des isoxazoles structures **44-46**^[79], et même un méthyléther méthylique **47**^[80]. La plupart de ces structures obtenues à l'aide d'une réaction intramoléculaire cyclisante sur des pentoses à l'aide de radicaux libres sont rassemblées dans une revue très récente de Chattopadhyaya et Zhou^[81]. Cette réaction a permis à ces deux équipes d'isoler une trentaine de liens (2'-4') carbonés différents en incorporant notamment des carbones chiraux dans ceux-ci, structure **43**. Pour conclure, nous pouvons dire que le lien 2'-4' est la méthode la plus utilisée et une méthode très intéressante biologiquement pour la synthèse de nucléosides modifiés en conformation Nord.

Une autre modification très employée pour bloquer la configuration du nucléoside en conformation nord-est met en jeu un lien 1'-2'. Le groupe de Chattopadhyaya a synthétisé des analogues nucléosidiques, dont les carbones 1'-2' sont reliés par des liens oxétane **31-35**^[82] et azétidine **36-39**^[83]. Plus récemment le groupe de Kumar s'est intéressé à la conception de nouvelles structures bicycliques, toujours en conformation nord, mais présentant cette fois-ci un pont tétrahydrofurane entre les carbones en 3' et 5' **48**^[84].

Les carbonucléosides ont également utilisé un lien 2'-4' pour bloquer la structure en conformation nord. Dès 2002, le groupe de Jacobson utilise une fermeture par métathèse cyclisante

pour former des analogues carbocycliques en série ribo en conformation nord (Figure 20)^[85]. Cette structure offre l'originalité d'être construite sur un cyclopentane et non plus sur un furanose.

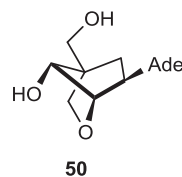


Figure 20 : Structure carbocyclique bloquée en conformation nord

C.I.4. Nucléosides restreints en conformation sud

En appliquant le même concept de pont oxétane entre les positions 1' et 3', Wightman et *coll.* ont décrit la synthèse d'uridine **52** et cytidine **53** en conformation sud (Figure 21)^[86]. En effet, le fait d'ajouter un pont oxétane entre les carbones 1' et 3', donne accès à des structures bloquées en conformation sud dépourvues d'activité anti-HIV. Dans le même temps, Wengel et *coll.* décrivent la synthèse de l'AZT verrouillée en conformation sud **51** par l'introduction d'un pont oxétane sur la face β du furanose^[70]. Les deux conformères synthétisés de l'AZT se révèlent inactifs contre le HIV corroborant le résultat de Marquez indiquant que la flexibilité conformationnelle du cycle furanose est essentielle pour l'activité anti-HIV^[87]. En 2009, un nouveau type de lien apparaît pour verrouiller la conformation du **55** en sud entre l'hydroxyle 2' et le carbone 5' par le biais d'un pont oxazole^[88].

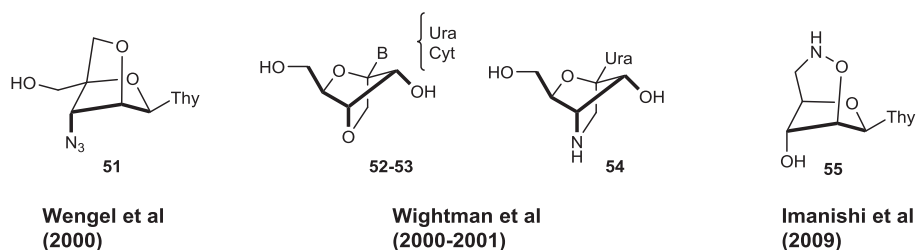


Figure 21: Représentation de quelques nucléosides en conformation sud

Mais le lien le plus intéressant et le plus employé pour bloquer les sucres en conformation sud est à considérer entre les positions 3' et 4'. Imanishi et *coll.* utilisent dès les années 2000, le classique pont oxétane **56-60** (Figure 22). Des études conformationnelles s'appuyant sur des données RMN ^1H , des analyses RX et des logiciels de modélisation moléculaire confirment qu'ils se trouvent en conformation sud^[89]. La même méthodologie a permis la synthèse de 4',3'-azétidine **66-68**, confirmant les études faites pour l'oxétane^[90].

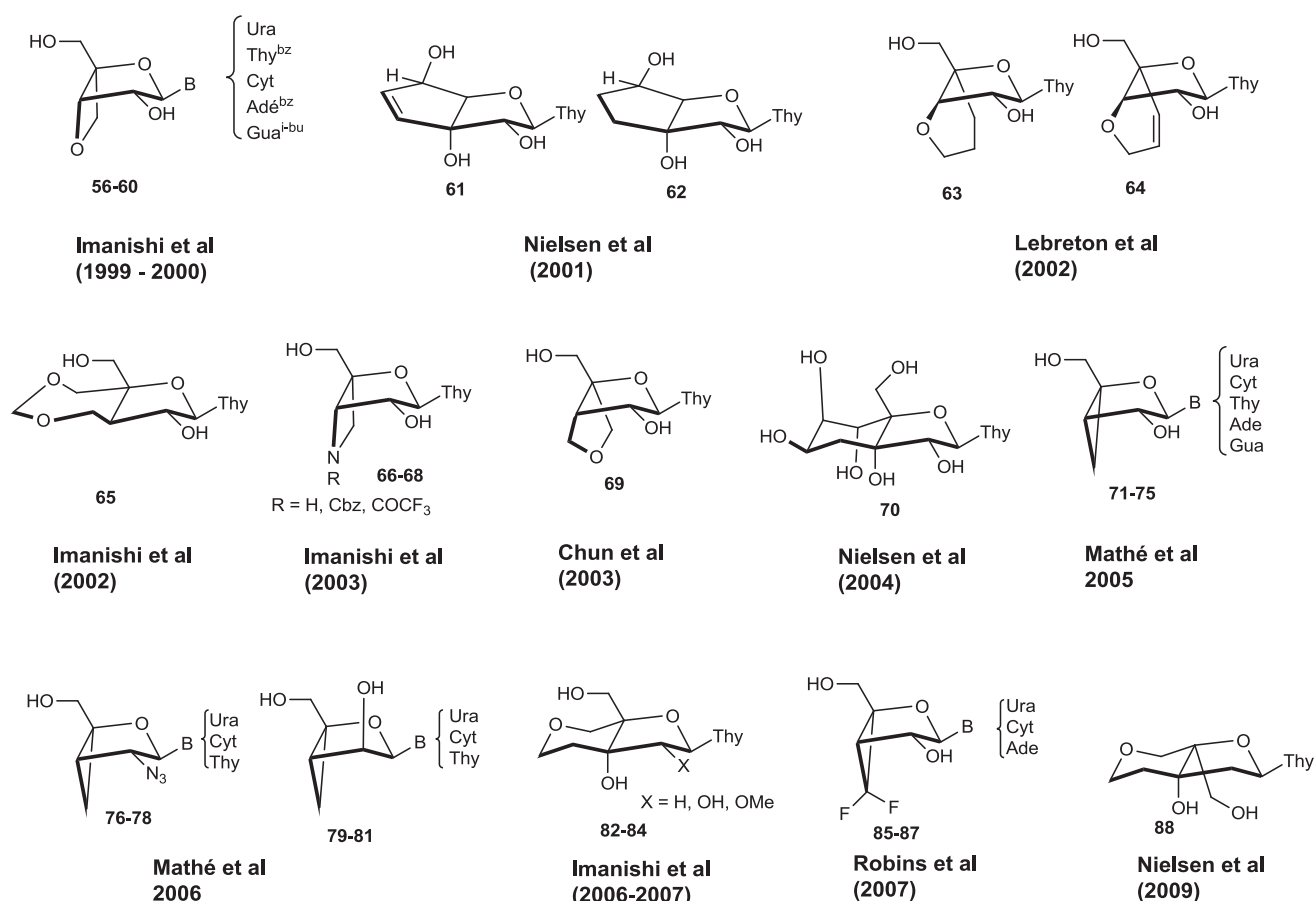


Figure 22 : Nucléosides en conformation sud du fait d'un lien 3'-4'

Ensuite, un peu comme dans les nucléosides à conformation nord, de nouveaux types de liens un peu plus exotiques 3',4' sont apparus. Mathé et Gosselin ont rapporté la synthèse de type 2-oxabicyclo[3,1,0]hexane ce qui revient à ajouter un cyclopropane dans la liaison 3'-4'^[91]. Ainsi, les composés **71-81** ont-ils été isolés en faisant varier les nucléobases utilisées et le groupement en 2' (OH, azido, et même méthylène). Les analyses conformationnelles ont confirmé que ces structures adoptent bien une conformation se situant dans l'hémisphère sud-est (entre ⁰T₁ et ²E) du cycle pseudo-rotationnel. Quelques années plus tard, l'introduction de deux fluors par Robins et *coll.* sur le carbone du pont cyclopropane ont déterminé une structure beaucoup plus proche de la conformation sud (P = 159°, ²E) par des analyses conformationnelles^[92] dans lesquels la nucléobase est placée en position anti. Les groupes de Chun et Lebreton ont introduit sur des nucléosides de type thymidine des liens tétrahydrofuranes **69**^[93] et tétrahydropyranes **63** et **64**^[94]. Par leur grande constante de couplage J_{H1'-H2'}, il est possible de dire que ces structures bicycliques sont contraintes en conformation sud.

Une fois les ponts 3',4'- oxétane et azétidine réalisés, Imanishi et *coll.* se sont lancés dans la synthèse de nucléosides bicycliques de type 4,7-dioxabicyclo[4,3,0]nonane **82-84**^[95] et trioxabicyclo[5,3,0]décane **65**^[96] par introduction d'une chaîne carbonée entre les carbone C3' et C4'. La jonction de cycle est cette fois « trans » et toujours localisée au niveau de la liaison 3'-4'

contrairement aux composés azétidines et oxétanes synthétisés préalablement. La conformation bloquée sud a été confirmée par analyse RMN ^1H (constante de couplage $J_{\text{H1}'\text{-H2}'}$) et de structures RX.

Le groupe de Nielsen a été le premier à introduire cette jonction de cycle « trans » au niveau de la liaison 3'-4' permettant la synthèse de composés bicycliques bloqués en conformation sud **70**^[97]. En effet, les carbones 3' et 4' sont reliés par un pont cyclohexane **70**. Sur les structures **61-62**, il s'agit également de relier les carbones C3' et C5' par un pont cyclopentane ou cyclopentène^[98]. La conformation sud est confirmée par des analyses RMN ^1H et par une analyse aux rayons X qui ont révélé que les structures **61**, **62**, et **70** étaient bloquées en conformation sud. Le groupe de Nielsen a aussi mis au point une synthèse du composé trans **88**^[86], ainsi que son isomère cis (nord conformation) montrant que l'introduction de **88** dans les oligonucléotides était plus compliquée que son isomère en jonction de cycle cis.

Il est important de signaler que la liste de furanose en conformation bloquée sud et nord ci-dessus n'est pas une liste exhaustive mais permet de rendre compte des stratégies couramment utilisées pour bloquer la structure du ribofuranose et entrevoir les groupes de recherche spécialisés dans ce genre de chimie de synthèse.

C.I.5. Quelques nucléosides en conformation est

Il existe également des nucléosides bloqués en conformation est, il s'agit souvent de nucléosides possédant un pont entre les atomes 2' et 3' du cycle comme les molécules **89-92**^[99] ou entre les atomes 1' et 4' comme la structure **93**^[63] (Figure 23). La conformation ouest existe également (Figure 18) mais semble tout de même moins favorable (substituants en 1' et 5' en axial, éclipsé pour les substituants 2' et 3'), plus original pour un nucléoside naturel. Ces nucléosides montrent quasi systématiquement des activités moins élevées que les analogues sud et nord. Depuis longtemps, il est supposé que quand un nucléoside ou un nucléotide se lie à une enzyme, seulement une des conformations du ribofuranose est présente dans le complexe avec le site actif de l'enzyme (nord ou sud).

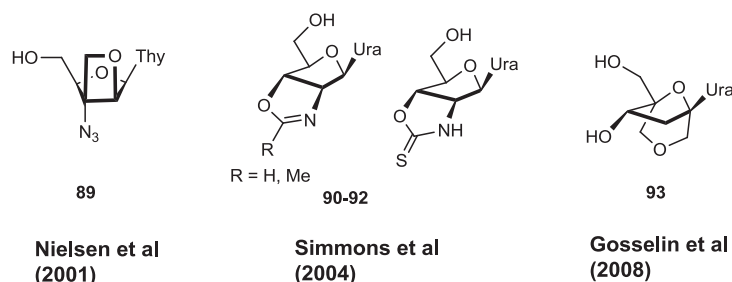


Figure 23 : Nucléosides en conformation est

C.II. Pourquoi l'utilisation du bicyclo[3,1,0]hexane comme bio-isostère des conformations du ribofuranose

C'est au cours des années 80, que les scientifiques ont évoqué et synthétisé une nouvelle classe de nucléosides dite entièrement carbonée. Cette famille a été découverte suite à la description de molécules de type néplanocine isolées à partir du champignon *Ampuriella regularis*^[100]. Parmi cette famille la néplanocine A est la molécule la plus connue du fait de ces propriétés antivirales et antitumorales largement étudiées (Figure 24). Dans la structure aux rayons X d'une néplanocine, la C, il est alors remarqué que le motif oxabicyclo[3,1,0]hexane présente une conformation nord^[101].

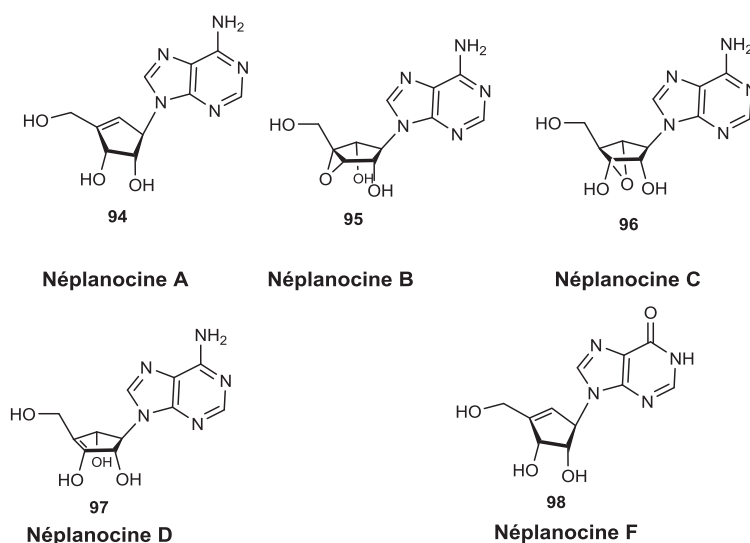


Figure 24 : Famille de la Néplanocine

Cette observation inspire Marquez et Altmann qui ont l'idée de remplacer l'oxygène du cycle époxyde par un carbone. La structure cyclopropanique résultante est donc plus stable que l'époxyde (qui est une fonction plus réactive). Marquez et Altmann imaginent alors deux structures différentes dans lesquelles le cyclopropane est introduit dans la liaison 3'-4' pour fixer la conformation nord du nucléoside et dans la liaison O4'-C1' pour fixer le nucléoside en conformation sud^[102]. Bien sûr, une fois le cyclopropane introduit, l'équilibre entre ces deux conformations est impossible, elles sont dites restreintes (Figure 25).

Durant les années qui suivent, le groupe de Marquez se lance dans la synthèse d'analogues nucléosidiques de type ribo-, désoxyribo-, didéoxy- possédant le cyclopropane de manière à bloquer leur structure dans une conformation sud ou dans une conformation nord. Dans une partie ultérieure, nous verrons l'ensemble des analogues synthétisés et étudiés (C.II.2) entre les années 1993 et 2012 par les groupes de Marquez et d'Altmann.

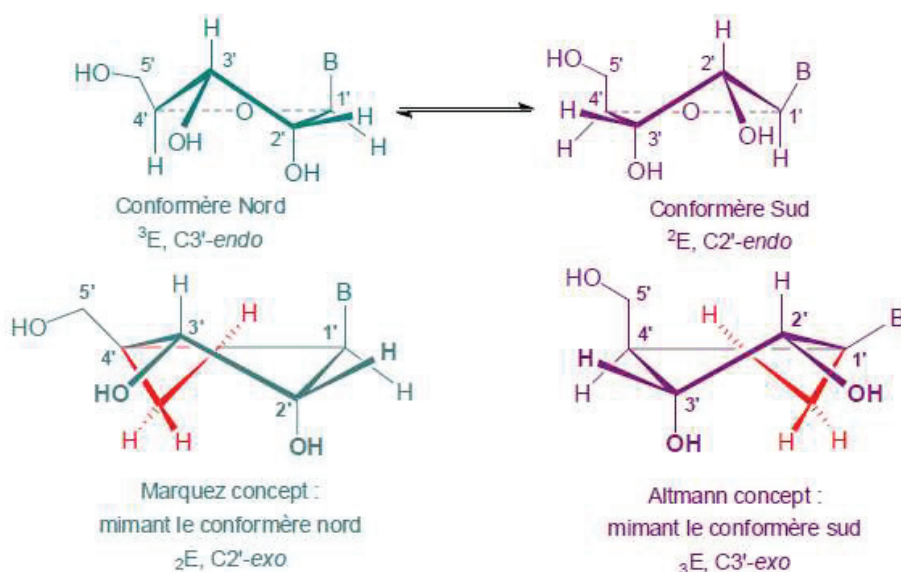


Figure 25 : Schéma montrant les conformations bloquées bicyclo[3,1,0]hexane dont l'équilibre est impossible

C.II.1. Conformations pseudo-bateau exclusives

Après une recherche dans la base de données cristallographiques de Cambridge, il a été démontré que ces systèmes bicyclo[3,1,0]hexane adoptent une conformation pseudo-bateau exclusive. Ce résultat est confirmé par des calculs ab-initio^[103]. De plus, des études d'énergies potentielles de surface menées sur les analogues (N)- et (S)-méthanocarpa de la thymidine ont montré également que la conformation pseudo-bateau était sans nul doute la conformation la plus stable de ce genre de système^[104].

Ces hypothèses sont ensuite confirmées par des données RMN 1H , qui mettent en évidence des constances de couplages nulles entre les protons H1'-H6' et entre H1'-H2' pour le composé nord (Figure 27). Ces constantes de couplage nulles ou négligeables permettent de déduire que les angles diédraux H6'-C6'-C1'-H1' et H1'-C1'-C2'-H2' sont proches de 90°C ce qui valident la conformation pseudo-bateau exclusive du composé nord (Figure 26A)^[105].

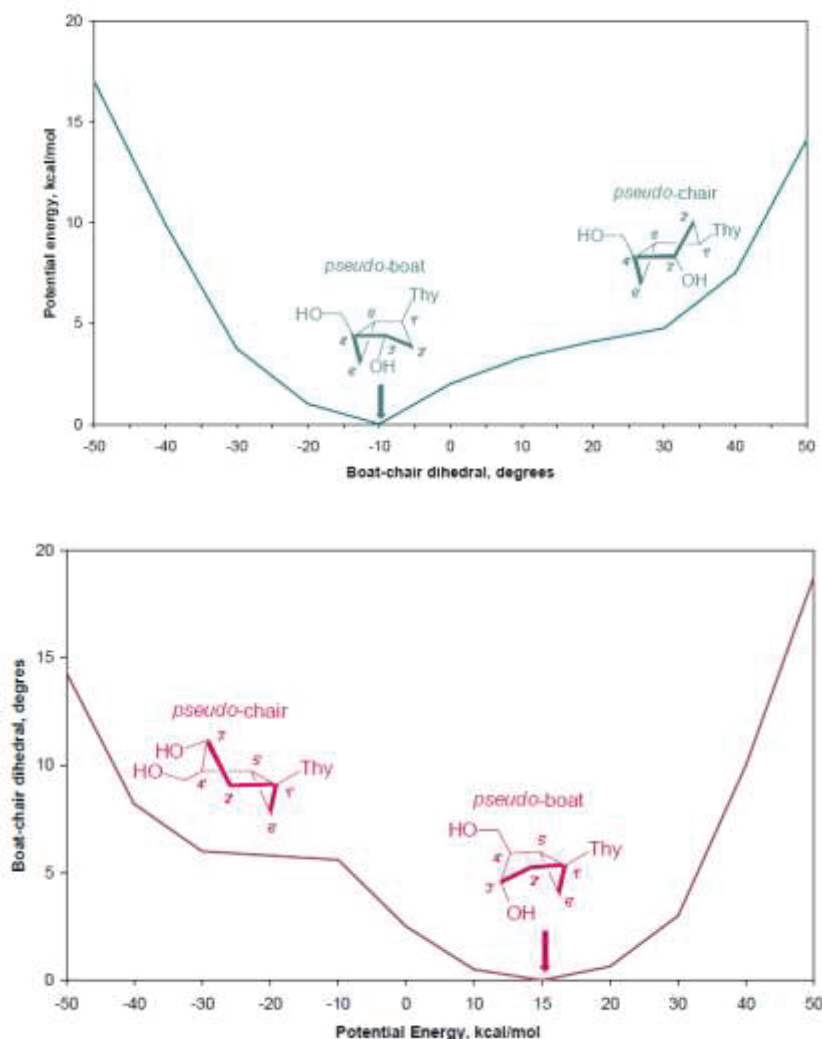


Figure 26 : Courbe de l'énergie potentielle de surface de la (N)- bicyclo[3,1,0]hexane 26A (en bleu) et de la sud bicyclo[3,1,0]hexane 26B en rose montrant les barrières énergétiques entre leurs conformations pseudo-bateau et pseudo-chaise.

Pour le composé sud la constante de couplage quasi-nulle entre H6' et H4' confirme que l'angle diédral H6'-C6'-C4'-H4' est proche de 90°C ce qui semble possible seulement dans une conformation pseudo-bateau (Figure 26B).

Les conformations nord et sud sont confirmées par des analyses NOE donnant les valeurs des angles pseudo-rotationnels de phase et les valeurs de ν_{\max} . Les valeurs sont très proches de 198° et 342°, qui situent respectivement les conformations nord et sud dans les zones ${}_2E$ et ${}_3E$, à plus ou moins 18° des conformations idéalement nord (0°) et idéalement sud (180°) définies. Les ν_{\max} sont comprises entre 29-39°, ce qui signifie qu'elles sont légèrement en dessous des amplitudes des ribofuranoses. Néanmoins, ces structures carbocycliques sont de très bons mimes des conformations extrêmes du ribofuranose^[106].

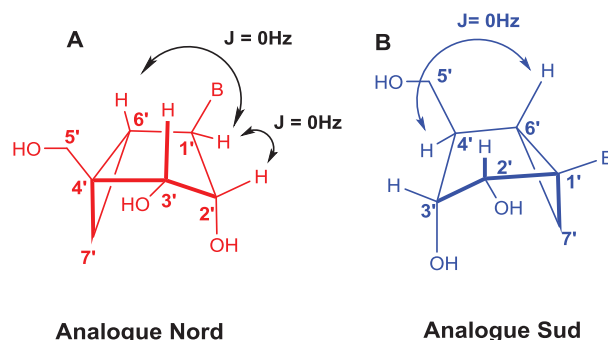


Figure 27 : Constantes de couplage caractéristiques des analogues bicyclo[3,1,0]hexanes

C.II.2. Annuaire des divers nucléosides carbonés Nord et Sud déjà synthétisés

(N)-méthanocarba nucléosides

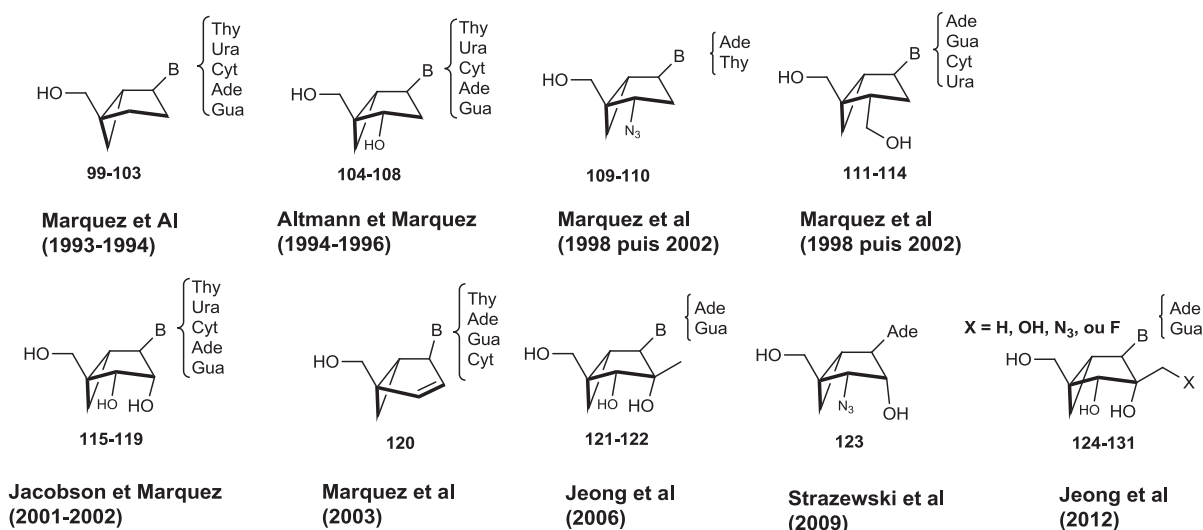


Figure 28 : Analogues (N)-méthanocarba nucléosides

Dans un premier temps, nous allons voir une grande partie des analogues synthétisés par les groupes travaillant sur le sujet et notamment le groupe de Marquez (Figure 28 et 29). De ce fait, en faisant varier les groupements fonctionnels sur les carbones 2', 3', et la nucléobase, il a été possible d'isoler des analogues bicyclo[3,1,0]hexanes dans les séries didéoxy-, désoxy- (dN) et ribo- (rN). Les premières synthèses d'analogues (N)-méthanocarba sont réalisées dans les années 1990 par Altmann et Marquez dans les séries didéoxy **99-103**^[102, 107] et désoxyribo **104-108**^[108].

Ensuite, Marquez décrit une synthèse d'un analogue de l'AZT bloqué en conformation nord et sud par un pont cyclopropane **109-110** et **137-138**^[87, 109]. Les premiers analogues (N)-methanocarba en série ribofuranose sont synthétisés en 2002 par les groupes de Marquez, Altmann et Jacobson **115-119**^[110]. Ils sont ensuite dérivés de plus en plus en série désoxyribo et ribo en ajoutant une forte variété

de nucléobase, et des substituants sur les carbones 3' **111-114**^[111], un méthyle sur le carbone 2' **121-122**^[112], ou même des substituants plus lourds sur le carbone 3' (CH₂OH, CH₂F ou CH₂N₃), composés **124-131**^[113].

En 2009, un analogue en conformation nord et en série ribo présentant une nucléobase adénine et un groupement azido sur le carbone 3' est décrit par notre laboratoire **123**^[114]. Il donne naissance quelques années plus tard à l'analogue nord de la Puromycine, premier composé permettant le mime de l'antibiotique naturel et bloqué dans une conformation nord^[115]. Des analogues en conformation sud ont été synthétisés et isolés dans la même période dans le but de faire des comparaisons au sein des sites actifs de certaines enzymes. En effet, il est démontré depuis longtemps que les sites actifs des enzymes ont une préférence dans la conformation adoptée par le sucre lors des processus chimiques. Dès 1994, Altmann puis Marquez décrivent la première synthèse d'analogue (S)-Méthanocarba nucléosidiques en série dN, composés **132-136**^[102, 116] puis en série rN **141-142**^[117].

(S)-méthanocarba nucléosides

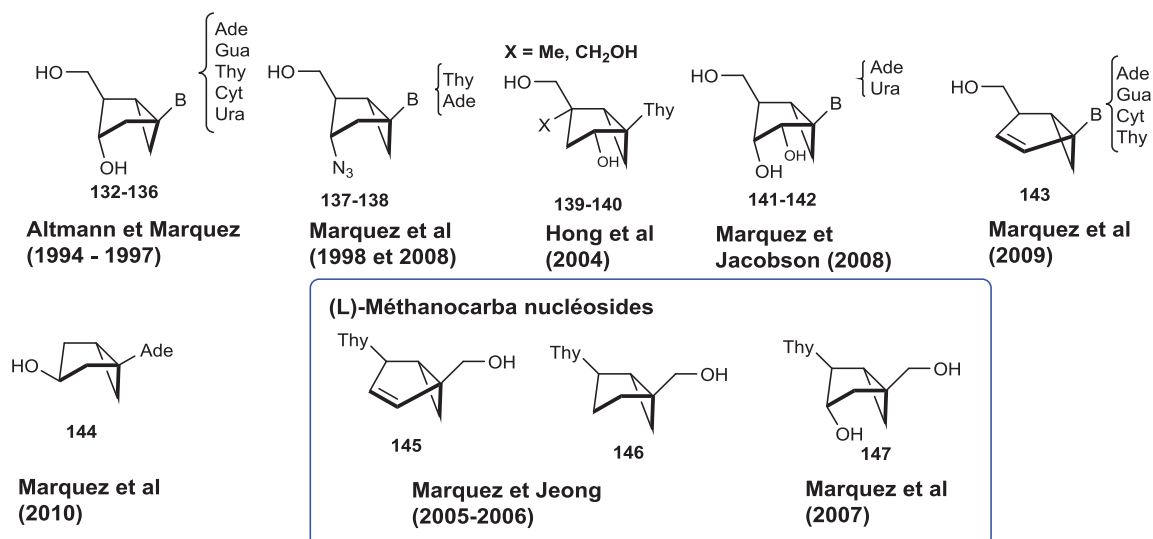


Figure 29 : Analogues (D) et (L)-méthanocarba nucléosides bloqués en conformation sud

Outre la synthèse d'un analogue de l'AZT en conformation bloquée sud^[87], s'en suit la synthèse de quelques composés plus exotiques **139-140** tels que ceux de Hong et *coll.* qui ont la particularité d'avoir un seul hydroxyle en position 2' et un substituant sur le carbone 4' (Me, CH₂OH)^[118]. En 2010, Marquez et *coll.* publient une nouvelle manière de former le bicyclo[3,1,0]hexane en série dN en une seule étape par un couplage de Kulinkovich-De Meijere, composé **144**^[119]. L'hydroxyle en position 3' est phosphaté par des méthodes chimiques et le composé est testé contre le HIV dans des cultures cellulaires. Il se révèle malheureusement inactif.

De plus, il est bon de citer que Marquez et *coll.* ont aussi mis au point des voies de synthèses vers des analogues (L)-méthanocarba nucléosidiques **145-147** qui ont été réalisés pour des tests de phosphorylation^[120]. L'ensemble de tous ces méthanocarba nucléosides en conformation nord et sud a

été testé sur une gamme d'enzyme de manière à identifier la conformation préférée durant les processus biochimiques qu'elles catalysent ^[121]. Il est bon de signaler également que les groupements positionnés sur le carbocycle, en plus de la nature de la nucléobase, peuvent eux-aussi être importants dans le processus de catalyse d'une enzyme.

C.II.3. Utilisation biochimique des composés (S), (N)-méthanocarpa-nucléosides

C.II.3.1. Généralité

La plupart de ces bicyclo[3,1,0]hexanes ont été utilisés pour étudier les conformations préférentiellement reconnues par certaines enzymes bien ciblées, ainsi que dans les récepteurs à adénosines ^[105, 110a, 110c, 122]. Ainsi, ces structures ont-elles permis de déterminer que l'adénosine déaminase (ADA) a une forte préférence pour la conformation nord ^[108a, 123], tandis que la cytidine déaminase (CDA) montre une grande préférence pour une conformation sud lors du processus de déamination (schéma 12). Il est possible de déaminer 10^4 plus rapidement un composé désoxyribo de conformation nord (N)-MCdA que sud (S)-MCdA.

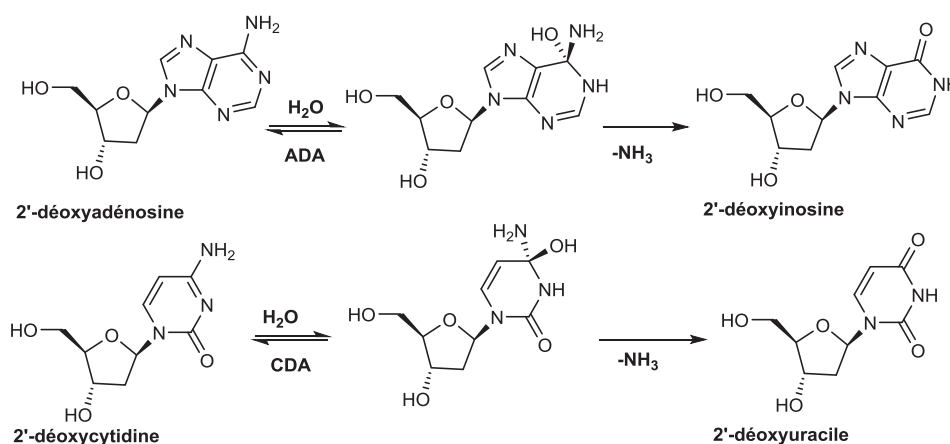


Schéma 12 : Déamination de la 2'-désoxyadénosine par ADA et la 2'-désoxycytidine par CDA

Récemment, il a même été étudié l'influence de ces conformations dans les 2 classes de transporteurs (human Concentrative Nucleoside Transporters (hCNTs) / human Equilibrative Nucleoside Transporters (hENTs)) de nucléosides membranaires humains, bien utiles pour apporter la matière de départ dans les voies de récupération (Partie B.II.1.2). Par conséquent, il a été découvert que les transporteurs hCNTs étaient bien plus efficaces pour le transport des nucléosides en conformation nord alors que les hENTs étaient plus sensibles aux conformations sud ^[124]. Mais l'efficacité d'un médicament de type nucléosidique est souvent fortement liée à sa faculté à être incorporée dans l'ADN, c'est-à-dire par sa faculté à être substrat de différentes classes d'enzymes :

- Les kinases responsables de la conversion du nucléoside en nucléotides triphosphates ;
- Les ADN et ARN polymérases, les cibles finales, les enzymes responsables de son incorporation dans l'ADN lors de la réplication du génome, et les enzymes responsables de la transcription de l'ADN en ARN.

Des recherches du groupe de Marquez sur une lignée cellulaire de tumeurs murines ont révélé que les polymérases semblaient plus sensibles à la conformation nord des méthancarbacycles^[87, 125]. En effet, les (N)-MCdTTP sont plus facilement reconnus et incorporés dans l'ADN des Herpes Simplex Virus (HSV-1 et HSV-2), c'est-à-dire qu'ils se révèlent être substrat de la reverse transcriptase (RT). Il est bon d'expliquer que la transcriptase inverse ou rétrotranscriptase (association de deux polymérases, une de l'ADN-ARN dépendante et l'autre ADN-ADN dépendante) est une enzyme spécifique aux rétrovirus. Ces deux polymérases transcrivent en sens inverse de la direction standard (obtention d'ADN à partir d'ARN) et permettent l'intégration du génome virale dans l'hôte causant l'infection.

Les ADN polymérases utilisent donc les ribofuranoses dans leur conformation nord lors de la réplication du génome et le (N)-MCdT semble être un bon substrat de la transcriptase inverse. Une fois le composé nord incorporé, la traduction et la transcription du brin est impossible ce qui pousse la cellule infectée vers l'apoptose. La réponse biologique dépend souvent de l'incorporation du principe actif dans l'ADN. Il est important de regarder si ces composés sont également triphosphorylés facilement par les différentes kinases. N'existant à notre connaissance aucune littérature sur les méthancarba-rN, nous nous focaliserons donc sur les méthancarba-dN pour la partie suivante en regardant les préférences conformationnelles des kinases virales et cellulaires sur les méthancarba-dN.

C.II.3.2. Kinase virale telle que HSV-tk

Dès les années 2000, le groupe de Marquez s'est concentré sur la phosphorylation des méthancarbacycles afin de regarder si la conformation préférentielle des kinases était la même que celle des polymérases (nord). Dans une étude, ils ont réussi à mettre en évidence que dans les cellules infectées par HSV-1, il y avait une grande différence de phosphorylation entre conformères nord **104** et sud **134**^[125]. Alors qu'au stade monophosphate la différence est invisible, nous observons ensuite que HSV-tk catalyse le deuxième et le troisième stade de phosphorylation préférentiellement sur le conformère sud (Tableau 3) dans les cellules infectées.

Table 1. Levels of *N*-MCT and *S*-MCT Phosphates (pmoles/10⁶ cells) in Uninfected and HSV-1-infected Vero Cells

metabolite	<i>N</i> -MCT		<i>S</i> -MCT	
	uninfected cells	HSV-1 infected	uninfected cells	HSV-1 infected
MP	3.212 ± 0.152	76 ± 0.9	0.031 ± 0.034	72 ± 5.4
DP	0.032 ± 0.024	82 ± 6.3	0.021 ± 0.021	378 ± 29
TP	0.019 ± 0.012	197 ± 14.6	0.028 ± 0.011	490 ± 67

Tableau 3 : Phosphorylation des (N)-MCdT et (S)-MCdT

Dans la continuité de cette étude, l'influence de la conformation sud sur l'ensemble des étapes de phosphorylation a été suspectée. Pour confirmer cette hypothèse Marquez et *coll.* ont eu l'idée d'effectuer la synthèse de (L)-méthanocarba nucléoside en conformation bloquée sud **146** et **147** et de comparer leurs étapes de phosphorylation avec les composés **104** et **134** en série infectée. Le passage de **134** à **146** provoque la fixation de la nucléobase dans une conformation *syn* alors qu'elle est *anti* dans **134**^[120, 121b, c]. Grâce à cette modification structurale mineure, l'activité de la première étape de phosphorylation a été grandement augmentée mais celle des étapes supérieures se trouve grandement diminuées, montrant une certaine dépendance de l'activité au 3'-OH du composé. Lors de l'ajout de l'hydroxyle en 3' dans le composé **147**, il y a récupération de l'activité globale des étapes de di- et triphosphorylation tout en maintenant la bonne activité de la première étape de phosphatation. De cette étude, nous pouvons en déduire plusieurs remarques :

- Le déplacement du cyclopropane constitue la seule différence entre **134** et **146**, **147**. Cela permet de fixer la nucléobase dans une conformation *syn*, alors qu'elle se trouve en *anti* dans le composé **134**. Cette différence améliore l'activité de la première étape de phosphorylation permettant aux composés sud d'être monophosphatés plus facilement qu'un composé nord ;
- La présence de l'hydroxyle en 3', constituant la différence entre **146** et **147** améliore l'activité de HSV-tk dans l'étape de diphosphatation et triphosphatation ;
- Alors que l'enzyme responsable de la triphosphorylation semble être seulement dépendante de la conformation de l'analogue, les enzymes responsables de la mono- et diphosphorylation possèdent des contraintes conformationnelles supplémentaires ;
- Un seul énantiomère du composé **147** est substrat de HSV-tk^[121a].

L'ensemble de ces observations permette de dire que le bicyclo[3,1,0]hexane est un squelette qui est spécifiquement sculpté pour répondre aux exigences conformationnelles des enzymes. Mais qu'en est-il des kinases cellulaires humaines ? Est-ce que la préférence de ces enzymes pour la conformation sud se confirme ?

C.II.3.3. Kinase cellulaire

Très récemment, les groupes de Eriksson et *coll.* et Marquez et *coll.* ont étudié l'influence des conformations des méthancarba-nucléosides de l'adénine et de la thymine (**106**, **107**, **132** et **135**) sur les étapes de phosphorylations des dN et rN kinases dCK, dGK, TK1, TK2, UCK2, CMPK1, et NDPK^[126]. Bien que les nucléosides utilisés soient réellement des dN, cela nous apporte par similitude quelques réponses quant-aux préférences conformationnelles des kinases cellulaires sur les rN.

L'absence de préférence (entre (N)-MCdC et (S)-MCdC) de la dCK s'explique sans doute par une mauvaise orientation de la nucléobase que Marquez et *coll.* ont déjà mis en évidence dans leurs recherches sur HSV-tk (Tableau 4). En effet, il est observé que (N)-MCdC et (N)-MCdA ont une orientation *anti*, que (S)-MCdC possède une orientation *syn* et que (S)-MCdA est à moitié *syn* et à moitié *anti*. De cette observation, nous pouvons déduire que la remarquable monophosphorylation du (S)-MCdA est le résultat du fait que le substrat répond aux deux contraintes de l'enzyme, c'est-à-dire une structure C2'-endo du sucre et une nucléobase en *anti*. Ceci implique que malgré tout, le meilleur résultat de monophosphorylation obtenue pour (N)-MCdC que pour (S)-MCdC ne remet probablement pas en question la préférence de cette enzyme pour la conformation sud.

<u>Enzymes</u>	<u>TK1</u>	<u>TK2</u>	<u>dCK</u>	<u>dGK</u>	<u>UCK2</u>	<u>CMPK1</u>	<u>NDPK</u>
Substrats préférés	dT, dU	dT, dU, dC	dC, dA, dG	dG, dA, dI	U, C	MC, MA	dND
Composés utilisés	MCdC MCdA	MCdC	MCdC / MCdA	MCdA	MCdC MCdA	MCdCMP MCdAMP	(N)-MCdCDP (S)-MCdCDP
Préférence pour MCdA	NA	-	Sud très forte	Sud très forte	NA	Sud très forte	Sud très forte
Préférence pour MCdT	NA	Sud très forte	Sud faible	-	NA	Nord très forte	inconnu

Tableau 4 : Préférences conformationnelles de quelques kinases

Sur les 5 kinases responsables de la monophosphatation des dN testées dans cette publication trois montrent une préférence avérée pour la conformation sud tandis que deux sont inactives sur les substrats traités (UCK2 et TK1). Parmi les quatre restantes aucune donnée n'est disponible à ce jour.

Alors que la triphosphorylation du (S)-MCdA semble très probable lors des processus cellulaires, celle du (N)-MCdA semble compromise (très limitée) puisqu'aucune des kinases (spécialisées dans la monophosphorylation de dA et dG), cellulaire (dCK) ou mitochondriale (dGK), testées semblent pouvoir le monophosphoryler efficacement. Au contraire du nord, le sud ne sera pas bien incorporé dans l'ADN. De plus, ces composés ne semblent pas pouvoir induire de métabolites toxiques comme la puromycine naturelle. En effet, des études ne montrent aucune toxicité des cellules entre 0 et 200 μ M durant des temps d'incubation de 48h.

La puromycine, et surtout son métabolite toxique la PAN, est capable d'être substrat des ARN et ADN polymérases et donc de s'incorporer dans le génôme provoquant des dégâts irréversibles. Pour contourner cette grande toxicité et enfin utiliser la puromycine à des buts thérapeutiques, il semble que l'analogue (N) et (S) soient des bonnes alternatives. Alors que l'analogue (N) semble non toxique, l'analogue (S) peut effectivement se triphosphoryler en petite quantité (par rapport à la puromycine), induisant ou non une légère toxicité.

D. Objectifs de la thèse

D.I. Stratégies proposées pour la catalyse du transfert peptidique dans les différents sites ribosomales

Dans la partie A.III.5, nous avons vu que l'hydroxyle 2' de l'A2451 pouvait expliquer à lui seul une accélération ribosomale de l'ordre de 10^3 dans le transfert peptidique. Comme l'aminolyse du transfert peptidique se fait au sein du site P du ribosome à une vitesse d'au moins 10^7 par rapport à une aminolyse chimique non-ribosomale, il y a encore une forte partie de cette catalyse qui n'est pas encore comprise. De plus, l'intervention d'une ou deux molécules d'eau dans le mécanisme d'échange de trois protons dans un état intermédiaire à huit centres, décrit par Rodnina et *coll.*^[20], semble également participer à une partie de cette catalyse. Toutefois, l'entière compréhension de cette catalyse est incomplète.

Dès 1972, Altona et *coll.* ont décrit en premier l'influence probable des substrats du site A du ribosome sur la réaction de transfert peptidique^[64]. Nous émettons l'hypothèse au sein de notre laboratoire que les sites accepteurs et donneurs du ribosome auraient une préférence quant-aux conformations adoptées par les riboses des ARNt-aminoacylé, puromycine et autres analogues. Cette préférence conformationnelle pourrait contribuer à la catalyse du transfert peptidique au même titre que l'hydroxyle 2' de l'A2451, le ou les molécules d'eau et l'hydroxyle 2' de l'A76 terminale.

D.I.1. Influence de la conformation du ribofuranose de l'adénosine terminale de l'ARNt-aminoacylé sur la catalyse peptidique au sein du site A du ribosome

Pour illustrer notre hypothèse, nous allons, dans un premier temps rechercher des données nous permettant de confirmer les conformations des ribofuranose dans l'ensemble du processus de la biosynthèse des protéines : ARNt-3'-aminoacylé, complexe ternaire, au sein de l'ARNt-aminoacylé dans le site A et dans le site P du ribosome.

D.I.1.1. Conformation adoptée par le ribofuranose au sein de l'ARNt-aminoacylé en solution et du complexe ternaire

Les études conformationnelles ont prouvé que la puromycine adopte préférentiellement en solution une conformation nord (75%, $^3J_{H1'-H2'} = 2,5\text{Hz}$) contrairement à un ARNt-3'-aminoacylé dont l'adénylate 3'-terminal (A76) préfère en solution une conformation plutôt sud (75%, $^3J_{H1'-H2'} = 7,5\text{Hz}$)^[127]. L'ensemble de ces données sont complétées par des structures cristallines de complexes ternaires décrites par Nyborg et coll. montrant que le ribofuranose des adénosines 3'-terminales présentes au sein de ces complexes ternaires adoptent une conformation totalement biaisée en sud^[128].

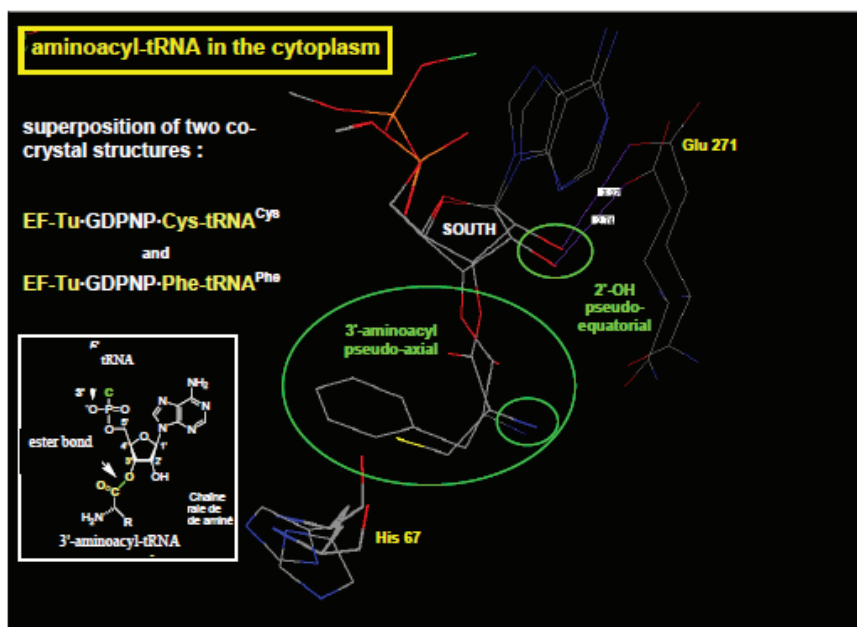


Figure 30 : Structures cristallines des complexes ternaires Cys-ARNt-EF-Tu-GDNP et de Phe-ARNt-EF-Tu-GDNP

En effet, l'hydroxyle en position 2'-terminal semble être repoussé en position équatoriale car il interagit à l'aide de liaisons hydrogènes avec le glutamate 271. La chaîne 3'-aminoacylée semble,

quant-à-elle, placée en axiale stabilisée par des interactions électrostatiques avec le résidu histidine 67 (Figure 30). Ces deux éléments sont caractéristiques d'une conformation sud du ribofuranose.

D.I.1.2. Conformations probables adoptées par le ribofuranose au sein du site A du ribosome

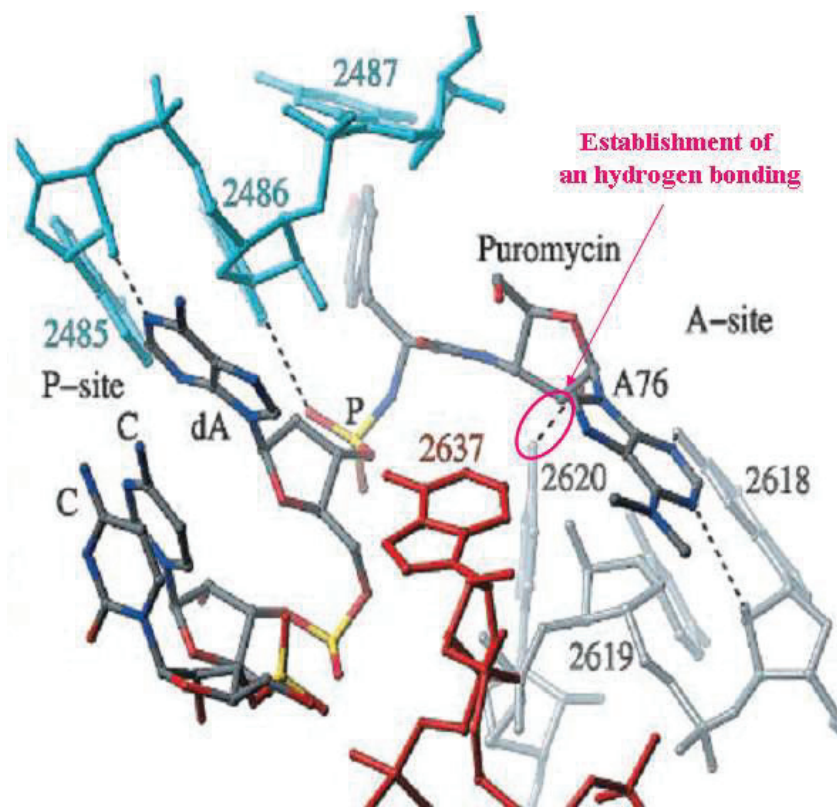


Figure 31 : Structure cristalline des sites actifs du ribosome portant l'inhibiteur de Yarus

Dans les années 2000, l'inhibiteur de Yarus a été très décrit mais restait l'un des outils les plus accessibles pour recueillir des informations sur la catalyse du transfert peptidique. Le groupe de Steitz a néanmoins réussi à cristalliser l'inhibiteur de Yarus dans le site A du ribosome et a rapporté, de la même manière, la modélisation de sa structure cristalline (Figure 31)^[5]. Dans cette figure, il est possible de voir que la nucléobase adopte une orientation pseudo-axiale tandis que la chaîne aminoacylée se place plutôt dans une position pseudo-équatoriale. Ces orientations sont caractéristiques d'une **conformation nord du ribofuranose au sein du site A du ribosome**. Cette conformation du ribofuranose est maintenue par la liaison H entre l'hydroxyle 2' de la puromycine et la fonction NH₂ de l'uridine U2620. De ce fait, il y a de grandes chances que l'ARNt-aminoacylé greffé sur le site A du ribosome adopte une conformation nord. Il a donc une conformation différente de celle qu'il adopte lorsqu'il se trouve en complexe ternaire ou libre en solution.

De plus, comme nous l'avons vu précédemment, le groupe de Polacek a observé une liaison H entre l'A2451 et l'hydroxyle 2' de l'adénine terminale A76 de l'ARNt-peptidyle du site P (pointillé Figure 32). Cette liaison H se forme suite à un changement conformationnel du ribofuranose de l'A76 qui passe d'une configuration conventionnelle nord (normale dans ce genre d'édifice au sein du site P) à une conformation sud. Sur ce modèle, il est possible de voir que le ribofuranose de l'ARNt-aminoacylé est représenté en conformation nord. Cette information confirme les observations de Steitz et *coll.* vues précédemment.

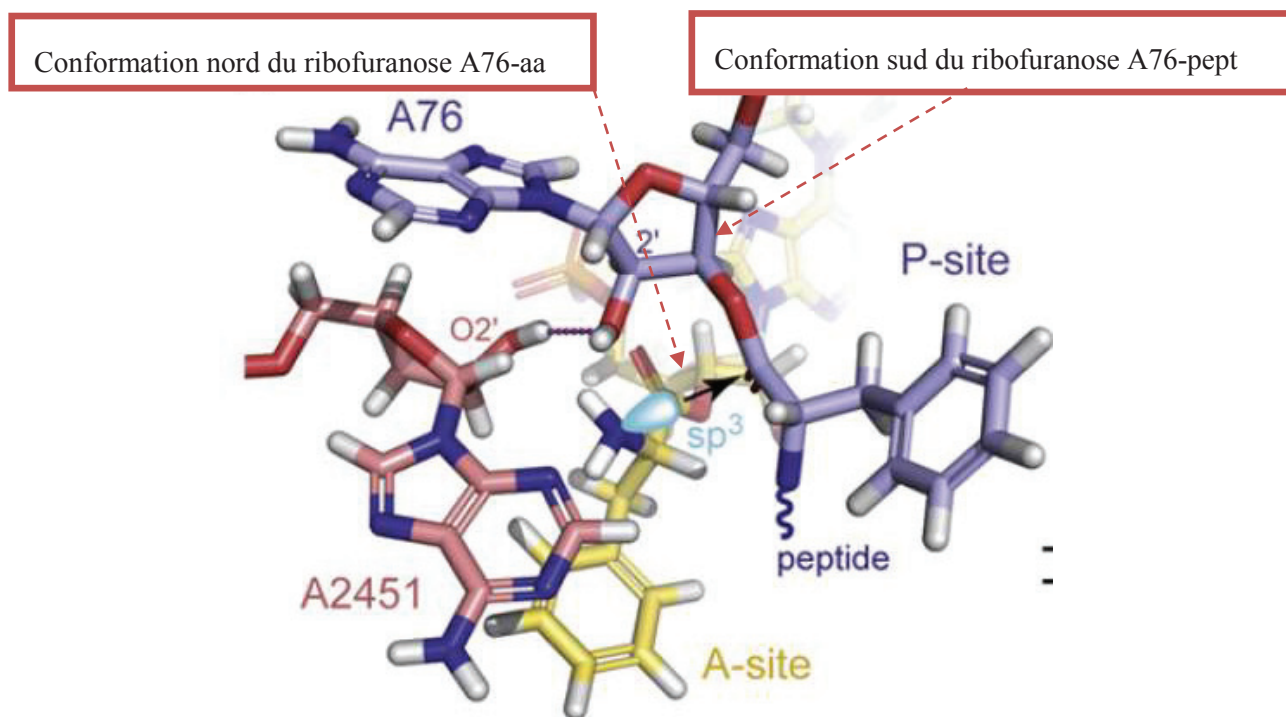


Figure 32 : Liaison H formée entre l'A2451 du PTC et l'A76 terminale du site P

A la vue de ces observations, nous pouvons dire avec plus ou moins de certitudes que le ribofuranose a été convoyé dans une conformation sud sous forme de complexe ternaire mais adopte une conformation nord au moment du transfert peptidique, ce qui suggère qu'il a subi un changement conformationnel entre ces étapes. Un changement conformationnel qui intervient vraisemblablement entre sa fixation sur le site A du ribosome et son attaque nucléophile lors du transfert peptidique.

D.I.2. Hypothèse du laboratoire sur la catalyse du transfert peptidique dans le ribosome

Le transfert peptidique, s'effectuant entre la fonction α -amino de l'ARNt aminoacylé (présent dans le site A) et la chaîne polypeptidique en formation de l'ARNt-peptidyle (présent dans le site P), se fait 10^7 fois plus rapidement qu'une aminolyse non-ribosomale en milieu aqueux. Une grande partie de cette catalyse demeure toujours inexpliquée. Des calculs ab-initio effectués au laboratoire, ont

montré qu'en superposant les conformations nord et sud de la 3'-L-alanylamino-3'-désoxyadénosine, le groupe α -amino se déplace d'une distance de 6 ± 2 Angstrom lors du passage du ribofuranose d'une conformation sud à une conformation nord et inversement (Figure 33).

L'hypothèse du laboratoire est que le déplacement de l'équilibre conformationnel du ribofuranose de l'adénosine terminale de l'ARNt-aminoacylé participerait à la catalyse du transfert peptidique. Le passage de sa conformation sud à sa conformation nord (dans le site A du ribosome) positionnerait idéalement le groupe α -amino de la chaîne latérale de l'ARNt-aminoacylé en vue du mécanisme du transfert peptidique.

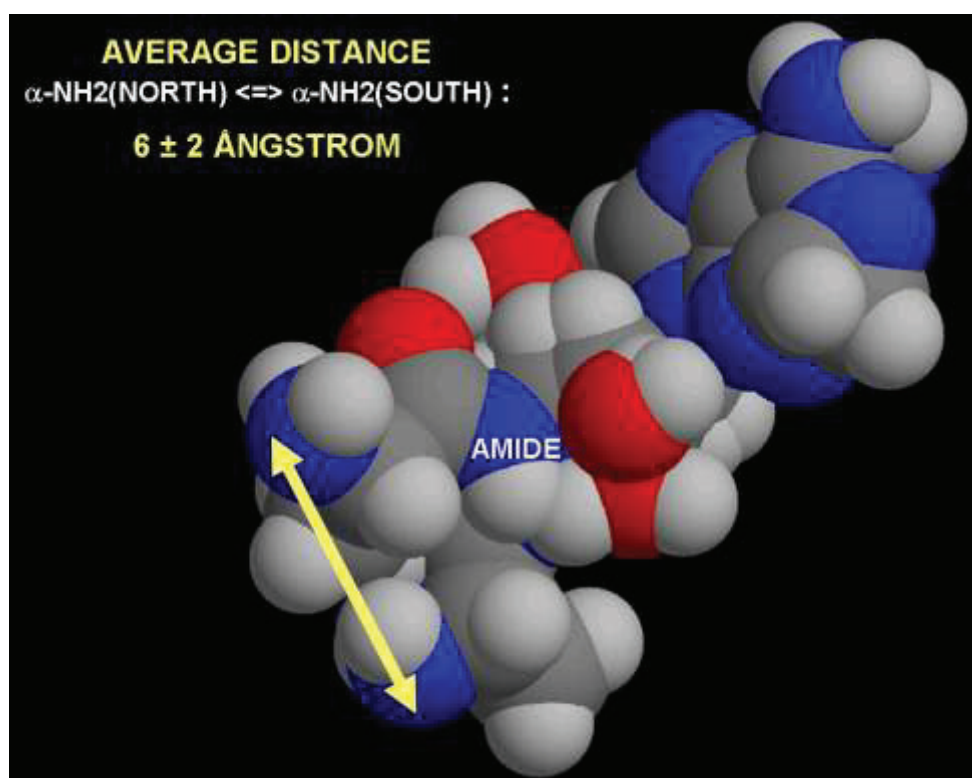


Figure 33 : Superposition des conformations nord et sud de la 3'-L-alanylamino-3'-désoxyadénosine

Dans un concept plus précis, ce serait l'hydrolyse d'une molécule de GTP en GDP qui libérerait l'ARNt-aminoacylé du complexe EF-TU^{aa}-ARNt. Comme dans sa forme privilégiée en solution, l'ARNt-aminoacylé serait en conformation sud. Il se lierait alors au site A du ribosome sous cette forme puis changerait de conformation (sud vers nord) à ce moment. Ce changement conformationnel induirait un rapprochement entre les fonctions α -amino de la chaîne latérale de l'ARNt-aminoacylé et la fonction ester de l'ARNt-peptidyle. Nous émettons l'hypothèse que ce changement conformationnel participerait à expliquer une partie de la catalyse du transfert peptidique.

D.II. Bibliothèque des analogues de la puromycine à conformations bloquées nord et sud déjà synthétisés en série ribo et désoxyribo

D.II.1. Généralité sur les analogues bicycliques ciblés et déjà synthétisés

Pour confirmer les hypothèses faites dans la partie ci-dessus, la synthèse des analogues à conformation bloquée de la puromycine est un objectif majeur. En effet, en vue de mimer les conformations nord et sud de la puromycine, des méthancarba analogues 2E 2'-exo et 3E 3'-exo fidèles à la théorie de Marquez et *coll.* ont été choisis (Figure 34). Ces structures construites sur un motif bicyclo[3,1,0]hexane permettent de bloquer la puromycine dans une conformation choisie et d'éviter tout équilibre.

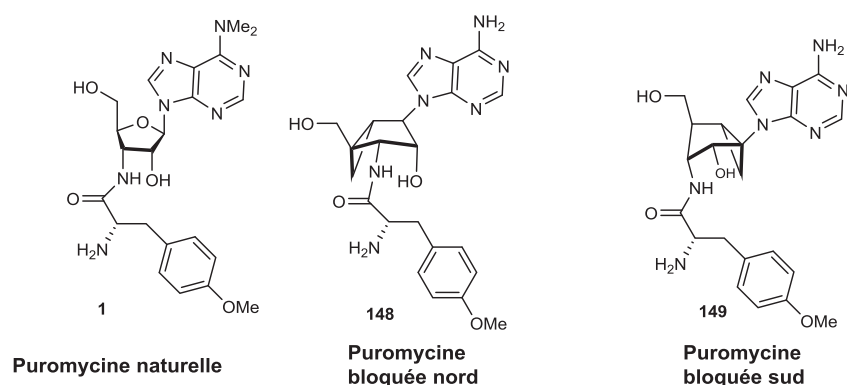


Figure 34 : Puromycine naturelle et puromycine synthétique bloquée sous forme de bicyclo[3,1,0]hexane en conformation nord et sud

Pour les analogues, les méthyles sur l'azote N⁶ ont disparu car il a déjà été développé qu'ils n'étaient pas indispensables à l'activité biologique de la molécule (Partie B.I.4). Le but du laboratoire est de comparer l'activité des composés **148** et **149** dans l'inhibition de la synthèse peptidique, afin de remonter au moment précis où se passe l'interconversion S \Rightarrow N lors du transfert peptidique. Il est bon de signaler que le composé nord a déjà été synthétisé récemment dans le laboratoire et étudié biologiquement^[115]. L'objectif du projet est de trouver une voie de synthèse stéréosélective efficace pour la fabrication du composé **149** et de faire des comparaisons de résultats enzymologiques avec les composés **1** et **148** lors de l'inhibition du transfert peptidique. L'analogue nord inhibera, à priori, mieux le ribosome lors de la synthèse protéique mais le sud a des chances de mieux inhiber la formation des complexes ternaires en compétition avec les aminoacyl-ARNt. En mélange, ces composés sont une alternative crédible à l'utilisation de la puromycine chez l'homme dans la mesure où ils semblent moins toxiques que la puromycine elle-même.

En collaboration avec le groupe de Marquez, le laboratoire a aussi mis au point des synthèses de la puromycine dans sa version dN^[114]. Ainsi, quatre analogues supplémentaires à conformation nord et sud bloquées ont-ils été synthétisés et étudiés au sein du ribosome (Figure 35). Ces analogues

permettent une première comparaison d'inhibition entre analogues nord et sud. Sans surprise les composés nord se sont révélés plus actifs que les composés sud.

Le résultat de ces synthèses a démontré que la présence d'un hydroxyle en position 2' sur le système bicyclique est nécessaire pour améliorer les propriétés inhibitrices des analogues de la puromycine. Ces expériences enzymologiques permettront d'établir une relation structure conformationnelle - activité biologique pour les analogues structuraux de l'A76 terminale de l'ARNt-aminoacylé.

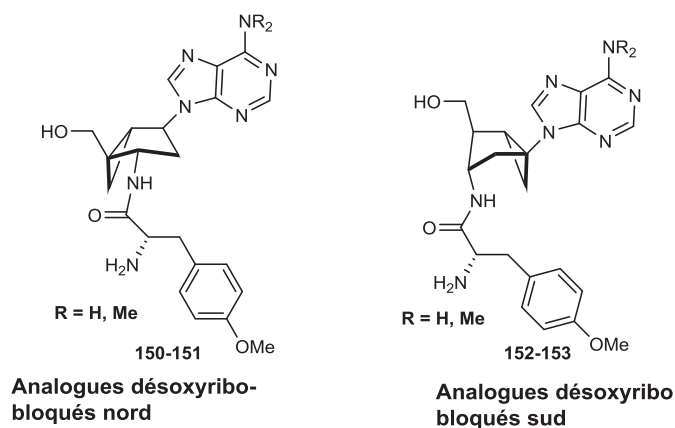


Figure 35 : Analogues 2'-désoxy bloqués en conformation nord et sud

D.II.2. Synthèse de l'analogue nord de la puromycine (2008)^[115a]

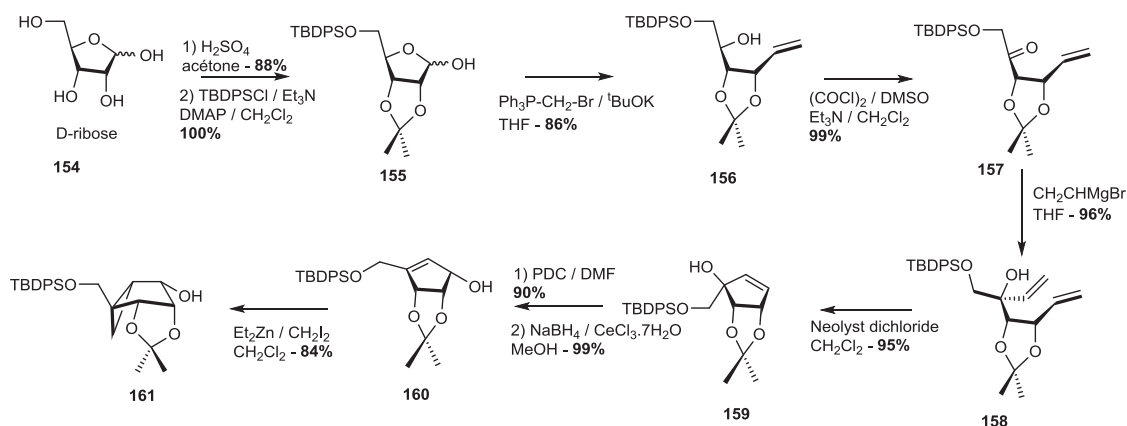


Schéma 13 : Synthèse du bicyclo[3,1,0]hexane en conformation nord possédant l'ensemble des stéréochimies attendues

La synthèse totale énantio pure de l'analogue nord **148** de la puromycine est constituée de 19 étapes convergentes permettant l'obtention de la molécule désirée avec un rendement global de 16% à partir du D-ribose, réactif peu onéreux et possédant 4 des 5 centres chiraux requis par la molécule finale. Dans une première étape, les hydroxyles 2' et 3' du D-ribose sont protégés par un

isopropylidène suivi par la protection de l'hydroxyle 5' par un TBDPS (Schéma 13). Le sucre **155** est ensuite ouvert définitivement à l'aide d'une réaction de Wittig-Horner avec le bromure de méthyltriphenylphosphonium afin de former la double liaison du composé **156**. L'hydroxyle en position 5 est ensuite oxydé à l'aide d'une réaction de Swern pour former la cétone **157** dont le centre électrophile est substitué par du bromure de vinylmagnésium pour obtenir sélectivement l'alcool tertiaire **158**. Le cycle carbocyclique à 5 chaînons est formé à l'aide d'une fermeture intramoléculaire par métathèse cyclisante mettant en jeu la réactivité des deux doubles liaisons de **158**. Cette méthode avec le neolyst dichlorure offre par le même coup une augmentation de rendement par rapport à la voie décrite précédemment par Jeong et *coll.*^[129]. Le composé **156** est ensuite placé en condition oxydante afin de former la cétone cyclique α,β -insaturé qui est réduite diastéroselectivement dans les conditions de Luche en alcool allylique **160**. L'hydroxyle en position 1' permet alors de diriger la cyclopropanation de Simmons-Smith et d'isoler le bicyclo[3,1,0]hexane **161** stéréosélectivement dans de très bons rendements (**84%**).

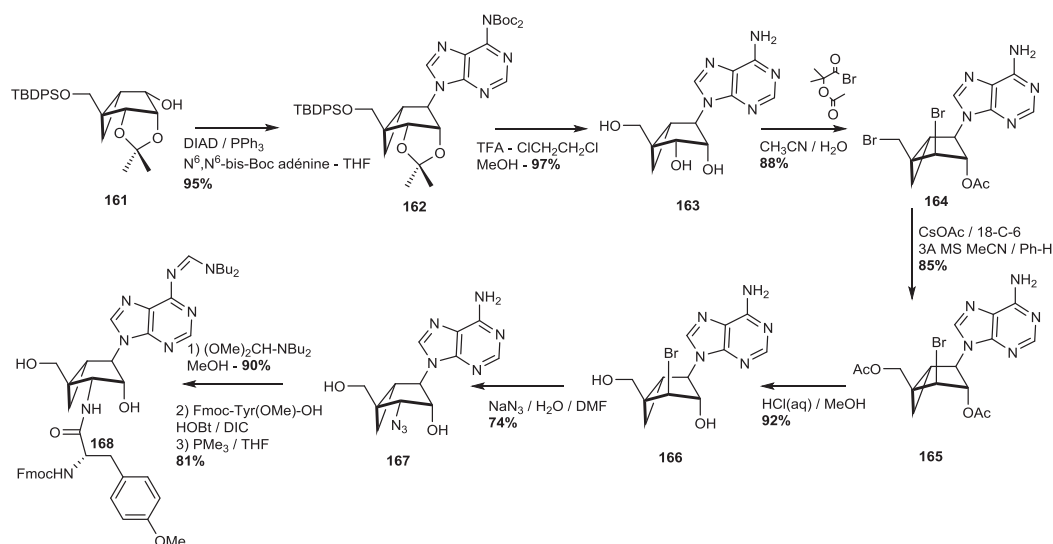


Schéma 14 : Ajout de la nucléobase par Mitsunobu et succès de la réaction de Mattocks

Ensuite, la nucléobase N⁶, N⁶-bis-Boc-adénine est ajoutée sur la position 1' à l'aide d'une réaction de Mitsunobu pour former le composé **162**, dont les groupements protecteurs sont enlevés en milieu acide **163** (Schéma 14)^[130]. L'objectif suivant est de remplacer le groupement hydroxyle en 3' par un groupement azido sans perdre la stéréochimie de l'hydroxyle 2'. Ceci a été possible à l'aide d'une bromoacétalisation de Mattocks permettant l'isolation du composé dibromé **164** dont l'hydrolyse du brome primaire dans des conditions très douces ; CsOAc et 18-crown-6 permettent de récupérer l'hydroxyle en position 5', composé **165**. Les deux groupements acétyles sont ensuite déprotégés en condition acide et l'azido est rajouté par S_N sur le bromure secondaire en position 3'. L'acide aminé est ajouté au composé **167** par un couplage de Staudinger-Vilarrasa pour donner le composé **168** moyennant une étape de protection de l'azote N⁶ de l'adénine sous forme de

dibutylformamidine. Ensuite, l'acide aminé et l'azote N⁶ de l'adénine sont déprotégés et le composé est lyophilisé dans l'acide trifluoroacétique (Schéma 15). Le composé est aussi isolé sous forme dinucléotidique à l'aide d'un couplage phosphoramidique avec la cytidine pour donner Cp-(N)-MCA-3'-(OMe)Tyr. Les deux composés sont alors testés et comparés dans le transfert peptidique dans le site A du ribosome et ont montré des résultats semblables à ceux de l'antibiotique naturel.

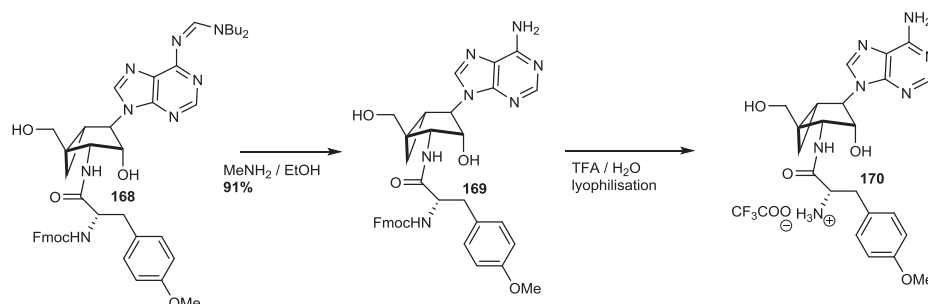


Schéma 15 : Déprotection et lyophilisation de l'analogue nord de la puromycine

Pour contrôler les résultats obtenus et confirmer certaines de nos hypothèses le groupe s'est ensuite penché sur la synthèse stéréosélective de l'analogue sud dans le cadre de mon projet de thèse. Plusieurs rétro-synthèses ont été envisagées et retenues comme stratégiquement intéressantes pour l'obtention du composé **149**, qui a pour grande difficulté de présenter la base adénine directement liée à la jonction du système bicyclique.

D.II.3. Voies de synthèses envisagées pour l'analogue sud de la Puromycine

Trois méthodologies ont été imaginées pour la synthèse de l'analogue sud de la puromycine. La première considérée comme idéale est la migration d'une double liaison à partir d'un intermédiaire issu de la synthèse de l'analogue nord. Cette méthodologie permettrait de reprendre une grande partie des outils utilisés dans la précédente synthèse et de profiter de ses très bons rendements jusqu'à la néplanocine A (10 étapes). La deuxième méthodologie utilise la théorie de Jeong et *coll.* ainsi que Schneller et *coll.*, et possède le défaut d'être très longue en plus d'être convergente, mais aussi l'avantage d'être décrit avec précision. Le seul point d'interrogation vient du fait que la cyclopropanation de Simmons – Smith doit se réaliser une fois l'incorporation de la base adénine effectuée. Ceci semble un peu compliqué car les nombreux azotes pourraient éventuellement perturber le système lors de cette réaction.

Enfin, la troisième voie se focalise sur la synthèse du bicyclo[3,1,0]hexane dans sa bonne stéréochimie (avec une amine directement installée en jonction de cycle) en une seule étape par un couplage intramoléculaire de Kulinkovich dans les conditions de De Meijere à partir d'un produit

acyclique. Nous allons voir dans un premier temps les points importants de ces trois voies de synthèses à l'aide d'une théorie rétro-synthétique puis synthétique.

D.II.3.1. A partir de la délocalisation d'une double liaison d'un intermédiaire avancé de la synthèse du composé nord

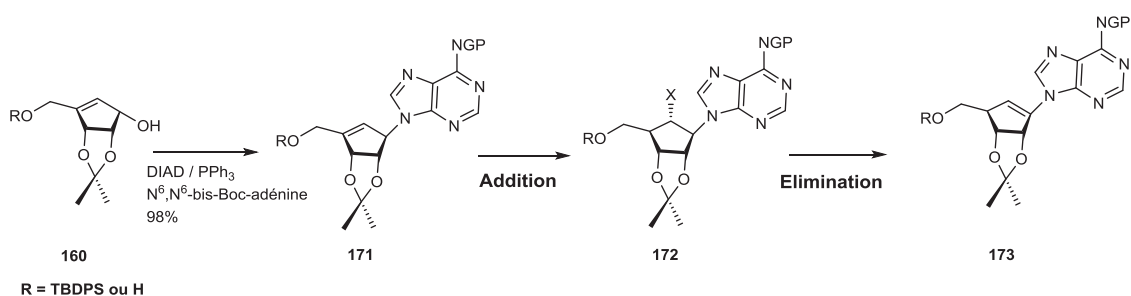


Schéma 16 : Mécanisme envisagé pour l'isomérisation de la double liaison

De la synthèse du nord a germé l'idée qu'il était peut-être possible d'obtenir le sud à partir d'un intermédiaire de la synthèse précédente. En effet, nous avons émis l'hypothèse que le composé **160** assez facile à synthétiser pouvait une fois la nucléobase ajoutée induire une migration de la double liaison à l'aide d'un mécanisme d'addition puis d'élimination (Schéma 16).

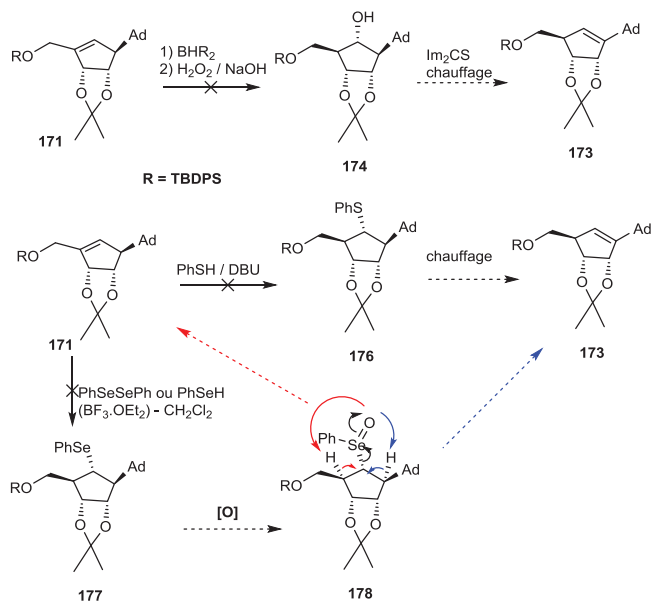


Schéma 17 : Schéma montrant l'ensemble des réactifs explorés

Le but est donc de trouver le moyen d'ajouter un substituant X sur la position la moins encombrée de la double liaison du composé **171**. Dans le cadre de deux projets de Master 2, le

laboratoire s'est penché sur ce problème en essayant d'incorporer sur la position anti-Markovnikov un substituant boré, soufré ou sélénié (schéma 17).

Après l'échec des additions des composés borés et soufrés, il a été essayé d'ajouter un composé sélénié qui serait transformé en alcène par oxydation donnant lieu à une SYN-élimination de l'acide phénysélénique^[131]. Ces conditions bien connues dans la littérature provoquent une élimination douce du sélénium par l'intermédiaire d'une oxydation à l'air ambiant. Par contre, à notre connaissance, cette méthodologie serait novatrice, car il n'existe pas de conditions décrites permettant de faire une « hydrosélation » d'une double liaison. Quelque soit les conditions employées lors des hydroborations, des ajouts de composés soufrés, et les ajouts de composés séléniés via un mécanisme radicalaire ou électrophile, aucune réaction n'a donné de résultat à croire que la double liaison est inatteignable pour les réactifs.

Des études de modélisation moléculaire ont montré que l'encombrement stérique du composé **171** empêche l'approche des réactifs d'addition sur la double liaison. En effet, l'ensemble des protections (TBDPS en 5', isopropylidène en 2' et 3' et deux Boc sur l'azote N⁶ de l'adénine) encombre les faces inférieures et supérieures de la molécule. Sans compter que le sélénium possède un rayon atomique 1,5 fois plus grand qu'un atome de carbone (capable d'attaquer sous forme de carbène comme dans Simmons-Smith). Toutes ces explications s'expliquent car le site d'attaque semble inaccessible. Une nouvelle théorie basée sur la minimisation d'énergie des composés **171** et **179** via HyperChem, a révélé que la thermodynamique n'est pas en faveur de la formation du composé **179** car son énergie totale minimisée est quasiment deux fois plus grande que celle de la néplanocine A (Schéma18). Cela signifie qu'en cas d'addition sur la double liaison, il y a des chances que l'élimination redonne le matériel de départ. Il faudrait trouver des conditions cinétiques pour éventuellement obtenir le composé **179** voulu. Cette méthodologie ne sera pas abordée dans le projet de thèse car les résultats décevants déjà obtenus et le manque de littérature sur le sujet est un frein pour l'obtention du composé **173**.

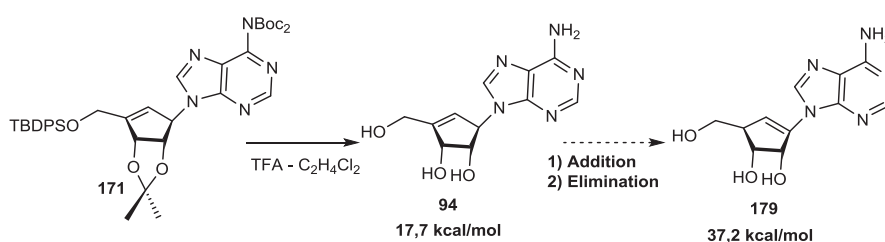


Schéma 18 : Cas du produit déprotégé

D.II.3.2. A partir d'une réaction de métathèse cyclisante pour former le cycle carboné à 5 chainons

Une deuxième approche a été aussi envisagée passant par l'un des intermédiaires de Jeong, du nom d'un des chimistes ayant beaucoup participé à sa synthèse et surtout à l'optimisation des conditions expérimentales le formant (Schéma 19)^[132].

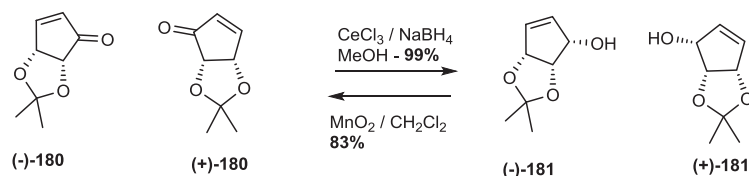


Schéma 19 : Intermédiaires de Jeong pour la synthèse

D.II.3.2.a. Aspect rétro-synthétique de cette méthodologie

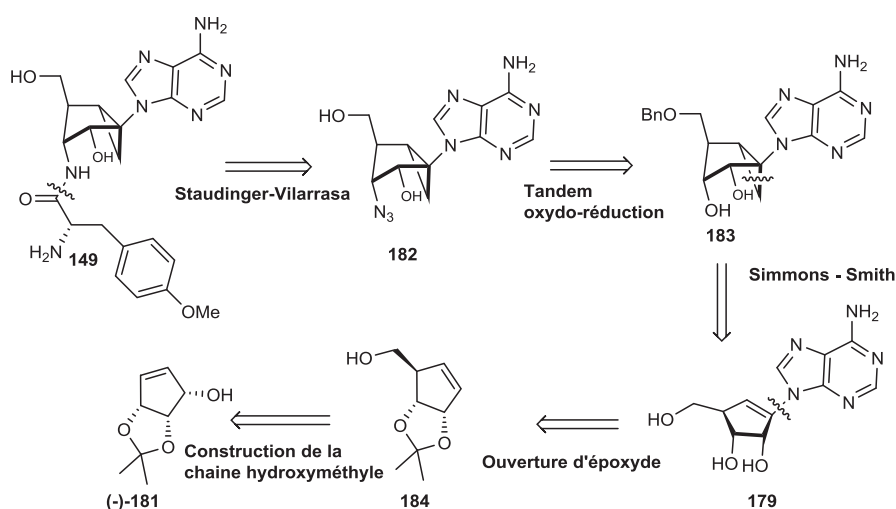


Schéma 20 : Rétro-synthèse de l'analogue sud de la puromycine par l'intermédiaire de Jeong

L'acide aminé est ajouté à la molécule **182** à l'aide d'un couplage de Staudinger-Vilarrasa bien connu au laboratoire (Schéma 20)^[133]. Le composé azido **182** est formé à partir du composé **183** au moyen de la réaction de Mattocks comme dans la synthèse du composé nord ou à l'aide d'inversion et de transformations fonctionnelles sur les hydroxyles 2' et 3'. Le composé **183** est obtenu à partir du composé **179** à l'aide d'un Simmons – Smith dirigé par les hydroxyles 2' et 3'. Il faudra faire attention aux azotes pouvant perturber la réaction en parasitant les catalyseurs organométalliques. La synthèse du composé **179** fait appel à des étapes décrites dans la littérature à partir des composés **184** et de l'un des intermédiaires de Jeong **181**.

D.II.3.2.b. Voie envisagée de l'analogue sud par l'intermédiaire de Jeong

La synthèse commence par l'oxydation de la vitamine C par H_2O_2 de façon à créer via deux étapes subsidiaires la lactone **186** dans laquelle la double liaison a été réduite et la chaîne latérale en position 5' a été coupée (Schéma 21)^[134]. Ensuite, les positions 2' et 3' du sucre sont protégées en milieu acide par un isopropylidène, puis la lactone est réduite pour donner le composé **187** sous forme de mélange anomérique, qui est substitué dans sa forme acyclique par un Grignard pour former **188**. L'oxydation de l'hydroxyle primaire du composé **188** provoque une fermeture intramoléculaire inattendue du sucre en lactone **189a** et la formation d'un sous produit **189b** en proportion faible (**189a/189b** = 20/1). Il est alors important de réduire préalablement la lactone avec du DIBALH avant d'ajouter le dernier carbone par une réaction de Wittig-Horner. Le composé **191** est ensuite mis en réaction avec le catalyseur de Grubbs II pour former le cycle par métathèse cyclisante intramoléculaire. Le rendement global pour la synthèse de l'intermédiaire de Jeong est de **28%** sur 8 étapes^[132].

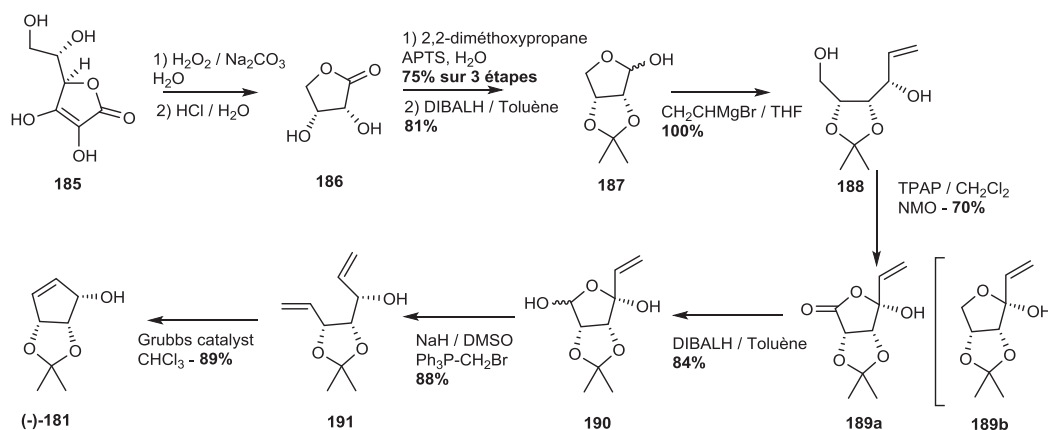


Schéma 21 : Formation de l'intermédiaire de Jeong

Ensuite, la stéréochimie de l'hydroxyle secondaire est inversée et l'ester obtenu est saponifié pour isoler le composé **192** (schéma 22)^[135]. Une réaction de Williamson en milieu basique avec le iodométhyltributylstannane permet d'obtenir l'intermédiaire **193**, qui est ensuite transmétallé avec du lithium dans le BuLi. Cette transmétallation induit un réarrangement de manière à former le groupement hydroxyméthyle avec une très bonne stéréochimie. L'hydroxyle en position 5' est protégé par un groupement paraméthoxybenzyle pour donner le composé **194**^[136].

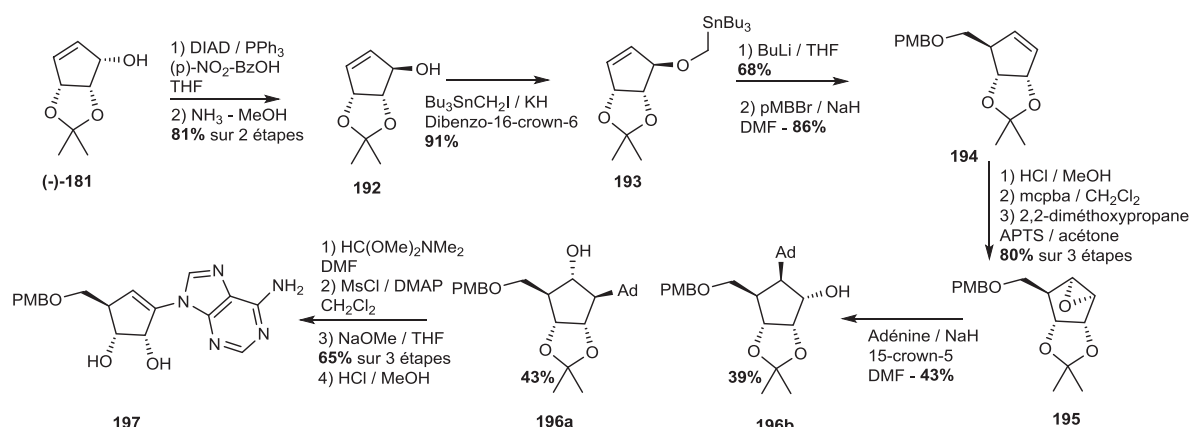


Schéma 22 : Formation d'un isomère de la Néplanocine A après 20 étapes

L'isomère α -époxyde **195** est obtenu préférentiellement par oxydation du composé **194** dans lequel l'isopropylidène a été préalablement retiré, puis il est ouvert à l'aide de l'adénine pour obtenir les deux isomères **196**. Malheureusement, à ce stade seulement l'isomère **196a** nous intéresse et plus de la moitié de la quantité de matière est perdue ce qui rend cette voie un peu risquée. En effet, une oxydation directe du composé **194** donnerait préférentiellement le β -époxyde. Ce composé peut également être ouvert par l'adénine et donnerait deux régioisomères **196** (différent de **196a** et **196b**), dont seulement un seul nous intéresserait. Il pourrait être intéressant de réaliser l'ouverture pour estimer la quantité de produit voulu obtenu sachant que les étapes de déprotection et reprotection de l'isopropylidène seraient dans ce cas omises.

Ensuite le composé **197** est obtenu via l'élimination d'un groupement mésylate sur le composé **196a**. Il faut donc 19 étapes minimum pour obtenir le précurseur du Simmons – Smith en n'ayant aucune assurance de sa réussite.

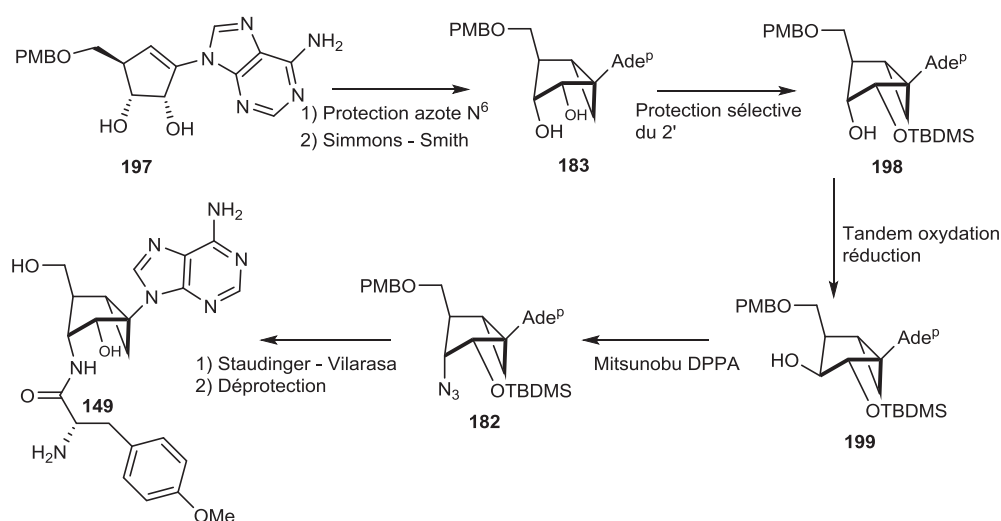


Schéma 23 : Fin de synthèse envisagée pour les 2 méthodologies ci-dessus

La cyclopropanation est dirigée par les deux hydroxyles en position 2' et 3' (Schéma 23). Durant la synthèse du nord il a été remarqué que l'hydroxyle 2' se trouvant en face du pont cyclopropane était très peu réactif. Dans les conditions de silylations classiques nécessaires à protéger le 2' dans les carbocycles, seulement l'hydroxyle 3' se silylait. C'est d'ailleurs cette observation qui a détourné le groupe vers la réaction de Mattocks. Il y a de grandes chances que cette perte de réactivité se renouvelle sur l'hydroxyle 3' (en face du pont cyclopropane) pour le composé sud, ce qui pourrait provoquer la silylation sélective de l'hydroxyle 2' du composé **183**. La stéréochimie du carbone 3' sera inversée par un tandem d'oxydo - réduction pour obtenir le composé **199**. La différenciation des deux fonctions hydroxyles devrait être plus simple que pour le composé nord. L'azido est ensuite ajouté sur le composé **199** via une réaction de Mitsunobu DPPA et l'acide aminé à l'aide d'un couplage de Staudinger – Vilarrasa bien connu au laboratoire. Enfin, l'ensemble des protections serait enlevé.

Le défaut de ces 2 voies de synthèses est le nombre d'étapes nécessaires pour essayer une cyclopropanation qui nous paraît très hasardeuse. Pour conclure, dans l'ensemble des synthèses de bicyclo[3,1,0]hexane parcourues, **la nucléobase est toujours construite ou rajoutée une fois le carbocycle formé entièrement.**

D.II.3.3. A partir d'une réaction de Kulinkovich – De Meijere pour la formation d'un bicyclo[3,1,0]hexane en une seule étape

D.II.3.3.a. Troisième rétro-synthèse envisagée

Dans cette méthodologie le bicyclo[3,1,0]hexane est obtenu en une seule étape par un couplage de Kulinkovich – De Meijere intramoléculaire à partir du produit **203** qui possède trois centres stéréomères contigus. Le but étant d'étudier cette réaction pour voir si elle est adaptable, et s'il est possible de contrôler la mise en place du cyclopropane vers la face inférieure, et la stéréochimie des 5 centres asymétriques du carbocycle. Il semble plausible que les hydroxyles en position 2' (et peut-être 3') contrôlent la formation et la stéréochimie des centres carbonés 1' et 6'. De plus, il est bon de rappeler que cette réaction met en jeu la réactivité de la double liaison vinylique avec la fonction amide tertiaire dibenzylé (Schéma 24).

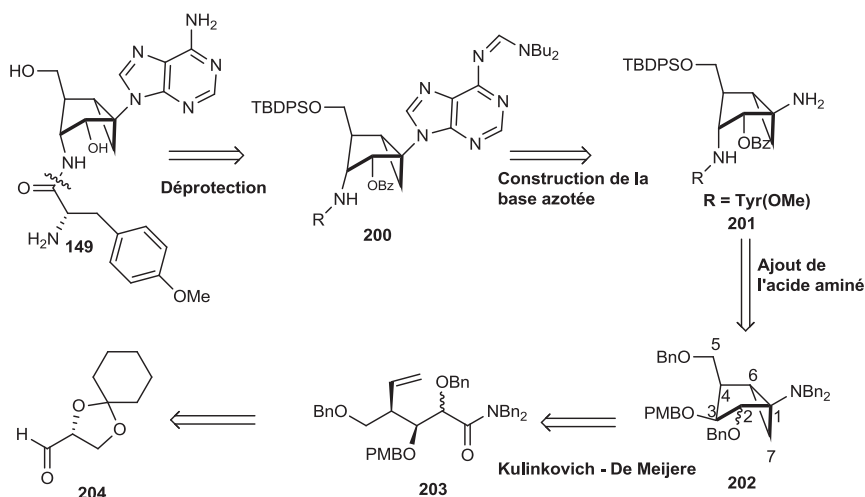


Schéma 24 : Construction du bicyclo[3,1,0]hexane par Kulinkovich - De Meijere

Ensuite le composé **201** est obtenu à partir du **202** dans lequel le groupement protecteur PMB a été enlevé sélectivement et l'azido ajouté par S_N sur un mésylate. L'ensemble des benzyles est enlevé une fois l'acide aminé construit **201**. La nucléobase est construite en trois étapes au micro-onde bien décrites par Marquez et coll.^[119] en 2010 à partir du $R-NH_2$ libre **201**.

La vérification du couplage de Kulinkovich – De Meijere sur le composé **203** est donc un enjeu majeur de cette méthodologie. Il est important par contre de trouver une voie d'accès facile et digne de confiance pour ce composé charnière.

D.II.3.3.b. Synthèse de l'analogue sud par la voie de Kulinkovich – De Meijere

Comme nous l'avons vu dans l'approche rétro-synthétique, le but est d'essayer de concevoir les deux centres asymétriques en jonction de cycle par une réaction de Kulinkovich – De Meijere **205** (Schéma 25). Une fois le bicycle formé, il sera possible de déprotéger sélectivement le paraméthoxybenzyle pour incorporer le groupement azido en 3' à partir de l'alcool secondaire **206**, puis l'acide aminé par un couplage de Staudinger – Vilarrasa. Une fois **208** formé, la déprotection des quatre autres benzyles **209** et la reprotection des deux hydroxyles sous forme d'éther silylé devrait donner le composé **210**. La nucléobase peut se construire en trois étapes comme cité précédemment pour terminer la synthèse. Les groupements protecteurs seront adaptés ultérieurement en fonction des réactivités et des milieux acides et basiques utilisés.

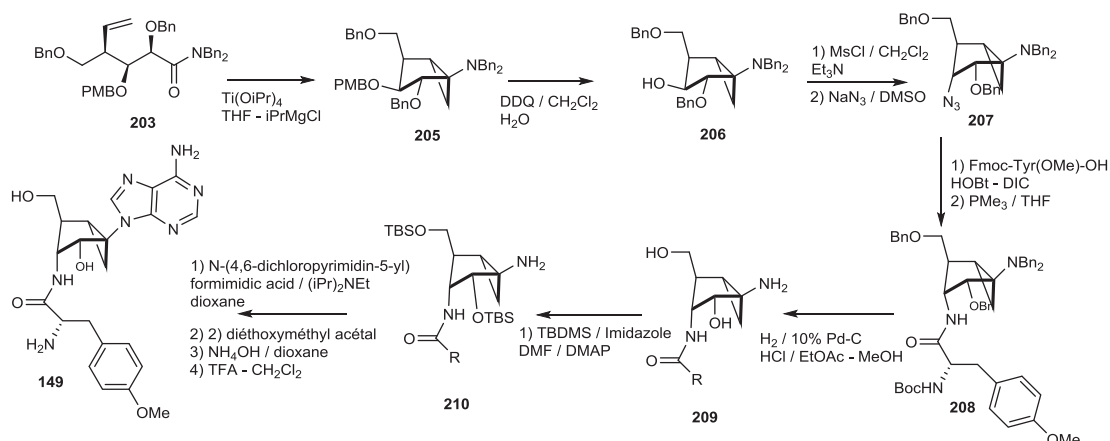


Schéma 25 : Synthèse envisagée par un couplage de Kulinkovich – De Meijere

Cette méthodologie est jugée la plus crédible et la plus courte pour l'obtention de l'analogue sud de la puromycine, elle sera privilégiée dans le manuscrit.

Il existe également une seconde méthode pour la conception de bicyclo[3,1,0]hexane en une seule étape développée par le groupe de Szymoniak à Reims dans laquelle il est utilisé l'action conjointe d'un nitrile avec la double liaison^[137]. Cette stratégie a été très utilisée pour la formation de cyclopropane de la même manière que le Kulinkovich – De Meijere. Quelques exemples décrivent tout de même la formation de cycle plus important. (Schéma 26). Littéralement la fonction mise en jeu dans notre cas n'est pas vraiment un nitrile, mais plutôt une cyanohydrine benzyloxy protégée. Il est possible que la réaction marche moins bien avec ce genre de composé. L'avantage du nitrile est que l'amine est directement libre pour la construction de la base azotée.

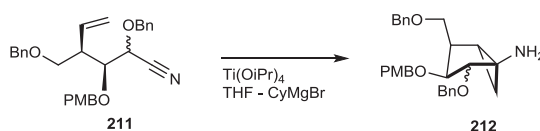


Schéma 26 : Cyclisation de Kulinkovich selon les conditions de Bertus et Szymoniak

Chapitre 2 : Mise au point d'une voie de synthèse totale et efficace pour les précurseurs de type Kulinkovich

A. Ajout du groupement vinyle par substitution nucléophile sur un carbone sp^3 possédant un groupement partant

A.I. Essai de vinylation sur l'amide ciblé

A.I.1. Aspect rétro-synthétique de l'amide visé

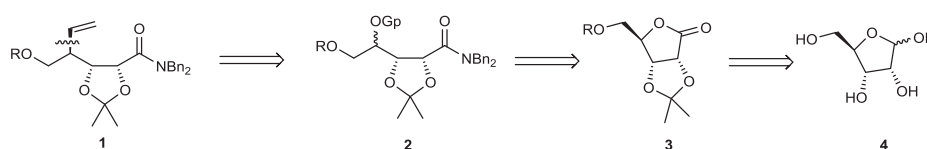


Schéma 27 : Première rétro-synthèse envisagée et explorée de 1

Dans un premier temps, nous avons émis l'hypothèse que l'obtention des composés de type 1 pouvait être obtenue à partir de 2 à l'aide d'un couplage organométallique. Le composé 2 serait obtenu par ouverture de la lactone 3 avec la dibenzylamine (Schéma 27). Cette stratégie constitue la méthode la plus rapide pour obtenir les composés 1 possédant la double liaison vinylique et la fonctionnalité amide tertiaire dibenzylée nécessaire au Kulinkovich – De Meijere. Tout d'abord, il est important de trouver une voie efficace pour obtenir les lactones 3 à partir du D-ribose. Elles sont synthétisées dans de très bons rendements à l'aide d'une oxydation au dibrome suivie de la protection du diol-2,3 sous forme d'isopropylidène^[138] dans le 2,2-diméthoxypropane en milieu acide, puis la protection de l'alcool primaire par un TBDPS ou un groupement benzyle (Schéma 28).

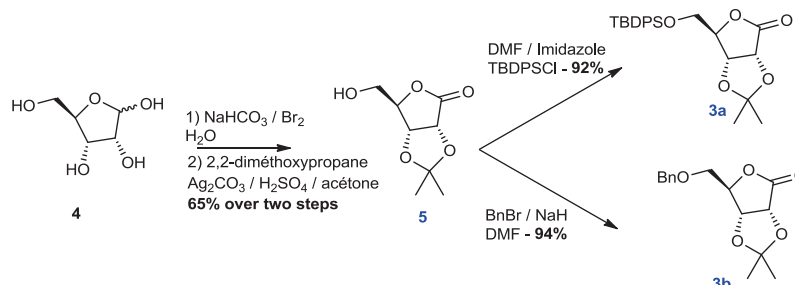


Schéma 28 : Synthèse des 2 lactones à ouvrir par la dibenzylamine

Cette voie permet d'obtenir les briques avec un rendement intéressant mais une autre méthodologie peut être mise en œuvre commençant par la protection du diol-2'3' et de l'hydroxyle en position 5' avant d'oxyder le carbone anomère en lactone par du KMnO_4 dans de l'acétone^[139].

A.I.2. Ouverture de la lactone par la Dibenzylamine

A.I.2.1. Exploration des conditions de la littérature à disposition

Alors que les chimistes savent très bien depuis bien longtemps transformer l'acide carboxylique en amide, la conversion directe d'esters et de lactones en amides reste une réaction difficile dans la chimie organique. Parmi les méthodes d'aminolyse classique, certaines utilisent la coalition du triméthylaluminium avec des amines ($\text{Me}_3\text{Al-HNR}_2$)^[140] ou des amines hydrochlorées ($\text{Me}_3\text{Al-HNR}_2\cdot\text{HCl}$), pour augmenter leur nucléophilie^[141]. Dans les années 2000, une nouvelle méthode apparaît utilisant $\text{Me}_2\text{AlCl-HN(OMe)Me}$ fabriqué in-situ comme catalyseur efficace d'aminolyse^[142] ou utilisé sous forme d'amines hydrochlorées^[143] (**11**→**12**). Plus tard, l'utilisation du DIBALH, réactif peu onéreux et disponible, a été largement étudié^[144] comme catalyseur privilégié pour ce genre de réaction (Schéma 29). En effet, il est capable de jouer à la fois le rôle d'acide de Lewis et de Base (**6**→**7**, **8**→**9**).

Dans notre cas nous sommes en présence d'une lactone bicyclique extrêmement encombrée qu'il nécessite d'ouvrir à l'aide d'une amine secondaire (amines les moins nucléophiles et les plus encombrées). Alors que des composés de type **3** ont déjà été ouvert avec de très bons rendements par des amines primaires (notamment benzylamine), l'ouverture avec une amine secondaire dibenzylée reste un défi^[145].

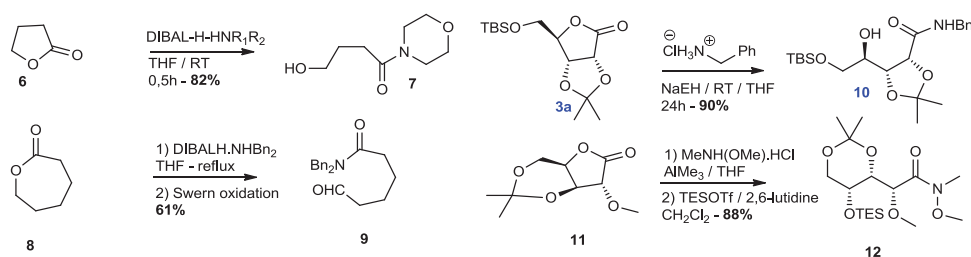


Schéma 29 : Ouverture de lactone de la littérature à envisager

A.I.2.2. Exploration des différentes conditions utilisées pour l'ouverture

A.I.2.2.a. Sans utiliser de base ni acide de Lewis pour coordonner l'amine

Dans un premier temps, nous avons essayé l'ouverture de **3a**, **3b** en présence de dibenzylamine dans le THF anhydre. Que la réaction soit placée à TA ou au reflux durant plusieurs

heures ou une nuit, aucune conversion n'est observée. Ce résultat est surprenant sachant que les lactones **3a**, **3b** peuvent être ouverte en présence de benzylamine à reflux du THF anhydre avec de très bons rendements^[146]. Ces ouvertures ont été reproduites au laboratoire obtenant un rendement isolé plutôt bon (65%).

A.I.2.2.b. Ouverture préalable de la lactone pour former le carboxylate

Ensuite, nous avons envisagé la formation de l'amide par passage par un carboxylate résultat de l'ouverture de la lactone **3b** par NaOH ou K₂CO₃ (Schéma 30). Une fois le carboxylate isolé et caractérisé, nous avons essayé de le convertir en amide ou en ester méthylique sans succès^[147]. Une autre alternative est la protection de l'hydroxyle 4' par un groupement protecteur mais là-encore, ces manipulations n'ont donné comme résultat que la refermeture inévitable de la lactone **3b**. De ces manipulations nous avons pu déduire le caractère très stable de cette lactone **3** bicyclique.

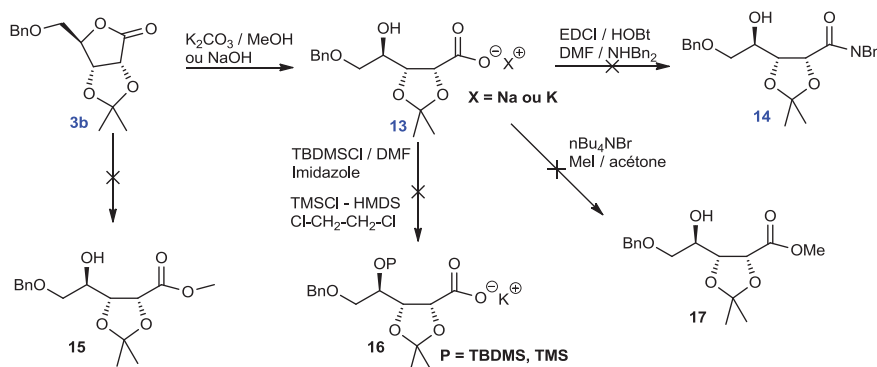


Schéma 30 : Tentative de valorisation de l'ouverture quantitative de la lactone en milieu basique

A.I.2.2.c. Par augmentation de la nucléophilie de la dibenzylamine : formation in situ de l'ion dibenzylamidure à l'aide d'une base

Pour augmenter la nucléophilie de l'amine nous envisageons une déprotonation de l'amine par une base forte, ou le passage par un complexe d'aluminium comme évoqué précédemment. Tandis que la triéthylamine semble insuffisante pour déprotoner l'amine, l'utilisation de BuLi forme l'ion dibenzylamidure de lithium. Cet ion en présence de la lactone benzylée dans l'Et₂O anhydre catalyse majoritairement l'ajout de la lactone sur elle-même. Le produit attendu a ensuite pu être isolé grâce à l'utilisation lors de la première étape de bromure d'éthylmagnésium^[148] mais ce protocole a rapidement montré ses limites (Tableau 5). A l'aide de complexe d'aluminium de type DIBALH, nous avons optimisé moyennement la réaction jusqu'à obtenir environ **50-55%** de rendement isolé (Schéma 31).

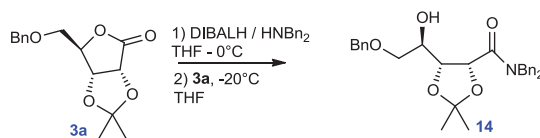


Schéma 31 : Ouverture de la lactone 3b

De plus, lorsque le réactif organoaluminium est ajouté à une amine secondaire hydrochlorée, l'aminolyse est accélérée et le rendement amélioré. Cette réaction d'ouverture peut encore sensiblement être améliorée en jouant probablement sur les conditions réactionnelles et sur la stœchiométrie de la réaction. La lactone **3a** est également utilisée mais nous avons observé une forte déprotection du composé silylé ce qui apporte des rendements plus faibles.

Lactones	Réactifs/Bases	Température	Solvant	Temps	Rendement isolé
3b	Et ₃ N	TA → reflux	THF	12h	Echec
3b	BuLi	-78°C → 0°C	Et ₂ O	2h	Dégradation
3b	EtMgBr	TA	Et ₂ O	1,5h	15%
3b	AlMe ₃	TA → reflux	THF	12h	Dégradation
3b	DIBALH	0°C → TA	THF	12h	47%
3b	DIBALH-HNBn ₂ .HCl	45°C → TA	THF	5h	52%

Tableau 5 : Conditions utilisées lors de l'ouverture de la lactone 3b

A.I.3. Formation d'un bon groupement partant sur l'hydroxyle secondaire de l'amide

A.I.3.1. Essai de mésylation/tosylation

Après avoir ouvert la lactone pour former l'amide tertiaire dibenzylé, l'objectif passe par la conversion de la fonction hydroxyle secondaire en position 4' en groupement vinyle. Deux alternatives sont possibles : l'une basée sur une substitution de vinyle sur un centre sp³ possédant un bon groupement partant et l'autre étant une approche basée sur une réaction de Wittig – Horner.

Cette seconde alternative ne semble pas très bonne puisque l'oxydation de l'hydroxyle 4' suivi d'une réaction de Tebbe avec l'ylure de méthyltriphenylphosphonium nous permettrait probablement d'obtenir le composé **15**. L'hydroboration de ce composé impliquerait probablement une mauvaise diastéréosélectivité car l'approche de l'organoborane se ferait à l'opposé du cycle

isopropylidène induisant un alcool syn. Nous ne voyons à ce stade aucun catalyseur d'hydroboration capable de résoudre le problème. L'utilisation d'autres ylures plus stabilisés ont aussi été envisagés comme l'ylure de méthoxyméthylphosphonium suivi par un traitement acide de l'éther énolique. Le produit obtenu passerait par un intermédiaire énolique donnant un mélange de deux diastéréoisomères sur le centre carbonée 4^[149].

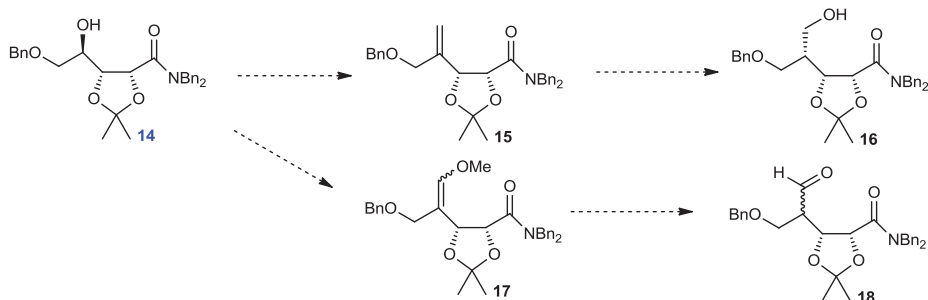


Schéma 32 : Alternative de Wittig – Horner

Par conséquent, la méthode la plus directe est l'ajout d'un organométallique vinylic sur un bon groupe partant de type tosylate, mésylate, triflate préalablement formé. Dans un premier temps, les protocoles classiques de tosylation n'ont montré aucun résultat prouvant que la position 4' du sucre ne semble pas très accessible. De façon surprenante, la plupart des essais effectués ont montré la récupération d'un faible pourcentage de lactone benzylée de départ et de l'amide initial. Nous avons décidé de remplacer le tosylate par un mésylate plus petit et la encore, impossible d'isoler autre chose que la lactone benzylée **3b** après hydrolyse et traitement de la réaction. Pourtant trois critères en cours de réaction nous ont permis de mettre en évidence la formation d'un mésylate :

- En CCM, le brut est moins polaire que le réactif initial ce qui est classique pour l'addition mésylate sur un oxygène ;
- Une réaction lancée dans le CDCl_3 et une RMN du brut montre qu'un singulet à 2,88 (proche du singulet de MsCl à 2,80 ppm) intègre pour 3 protons ce qui confirme que le mésylate semble s'incorporer dans la molécule ;
- Déviation globale du spectre vers un plus faible champ ce qui confirme que les protons ont des déplacements chimiques globalement plus importants.

A.I.3.2. Substitution one-pot du mésylate formé par un magnésien

Ceci suggère que la lactone est capable de se refermer sur elle-même durant le processus de traitement de la réaction de mésylation. Nous essayons de faire une réaction one-pot c'est-à-dire

d'ajouter l'organomagnésien quelques minutes après la formation du mésylate sans aucun traitement intermédiaire. Le produit confirme l'ajout du groupement vinyle mais une étude RMN plus approfondie montre la formation d'un isomère du produit attendu (Schéma 33) par un mécanisme semblable à l'ajout de TiF_4 sur un amide. En effet, le mésylate semble se greffer sur le carbonyle de l'amide autorisant à l'hydroxyle en position 4' de refermer le cycle par attaque nucléophile. Le carbone électrophile de l'immonium quaternaire obtenu peut ensuite être substitué facilement par un magnésien avant hydrolyse (comme une cétone normale) pour former le composé **19**. Ici, le composé **19** est représenté dans la stéréochimie attendue mais ce résultat n'a pas été confirmé. Nous présumons que la réaction passe par ce mécanisme car la lactone récupérée est identique à celle de départ.

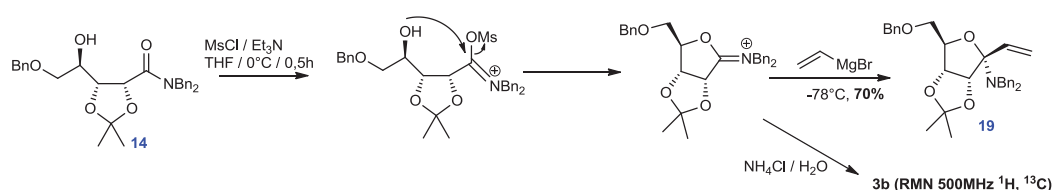


Schéma 33 : Mécanisme de la réaction

De plus, ces données expliquent également pourquoi nous avons retrouvé très souvent la lactone et la dibenzylamine en fin de méthylation - tosylation. Ces résultats ont été confirmés par comparaison de spectre RMN ^1H (500MHz) donnant deux lactones exactement identiques. La fonction amide est donc plus facile à métyler que l'hydroxyle en position 4'. Une fois le mésylate installé, il est normal que la réaction intramoléculaire menant à la formation d'un cycle à 5 soit favorisée. Le sucre se referme dans sa forme la plus stable sous forme de lactone^[150]. Le groupe de Kim et le groupe d'Ikegami ont utilisé ce genre de méthodologie pour obtenir une route facile vers le L-ribose^[151]. Dans leur cas, ils agissent réellement sur l'hydroxyle en position 4' de manière à le transformer en bon groupement partant afin de faciliter la fermeture du sucre sous sa forme L-ribonolactone. En conclusion cette réaction n'est pas du tout ce que nous voulions faire mais reste en tout point remarquable. Elle nous a persuadé de regarder ce qu'il se passait avec un composé dans lequel l'isopropylidène est remplacé par deux benzyles, et dans lequel la contrainte stérique et conformationnelle semble moins forte.

A.I.4. Synthèse de la (2R,3R,4R)-N,N-dibenzyl-2,3,5-tris(benzyloxy)-4-hydroxypentanoylamide

A.I.4.1. Voie de synthèse employée pour former l'amide tertiaire tribenzylé

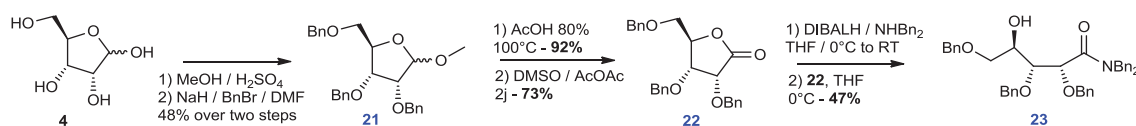


Schéma 34 : Formation du composé 23 souhaité par la chimie des sucres

A partir du D-ribose, l'oxygène anomérique est méthylé dans le méthanol en milieu acide pour permettre la protection des 3 hydroxyles libres sous forme de benzyle (Schéma 34). Ensuite le méthyle de l'hydroxyle anomérique est libéré en milieu acide à température élevée^[152] pour permettre l'oxydation du sucre en lactone dans des conditions proches de celle d'Albright et Goldman^[153]. De même que précédemment, la lactone est ouverte par la dibenzylamine à l'aide d'une espèce organoaluminium pour donner le composé 23 attendu, en addition de 30% d'excès de lactone pouvant être récupérée.

A.I.4.2. Essai de formation d'un groupement partant sur l'hydroxyle en position 4

Une fois l'amide isolé et caractérisé, le but est de former un bon groupement partant de type mésylate, tosylate sur la position 4' directement. La plupart des conditions expérimentales classiques pour jouer sur la réactivité d'un hydroxyle ont été utilisées sans autre succès que la récupération du substrat de départ. Ceci démontre le manque de réactivité de ce composé sans doute dû à l'encombrement stérique provoqué par les benzyles (Schéma 35). Un dernier essai en présence d'anhydride tosylique et de DMAP dans la pyridine anhydre (TA à 100°C) a donné un léger taux de conversion. Les analyses effectuées sur le produit isolé ont révélé sa forte ressemblance avec la lactone 22 ce qui met évidence une nouvelle fois le processus de refermeture évoqué ci-dessus. Le mécanisme employé cette fois est probablement une attaque nucléophile du carbonyle en position 1' (de l'amide) sur le tosylate/mésylate faiblement formé sur l'hydroxyle en position 4'. Ce mécanisme donne une L-ribonolactone tribenzylée avec des signaux RMN légèrement différents de la lactone 22.

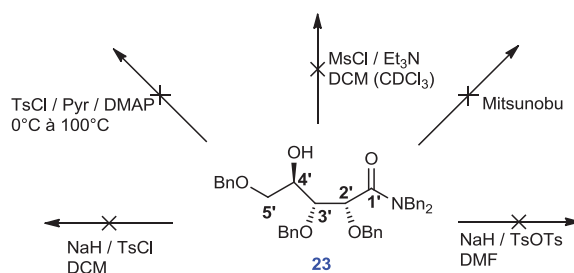


Schéma 35 : Conditions expérimentales utilisées

A.II. Essai de création de liaison C-C à partir d'un hydroxyle sur un modèle simplifié

A.II.1. Préparation des composés ciblés

La refermeture en lactone des amides ci-dessus nous a orientés vers une autre stratégie de synthèse dans laquelle nous envisageons de rajouter le groupement vinyle avant la fonction amide tertiaire dibenzylé. L'amide peut être facilement formé par oxydation de l'hydroxyle primaire en acide carboxylique puis couplage amidique avec la dibenzylamine.

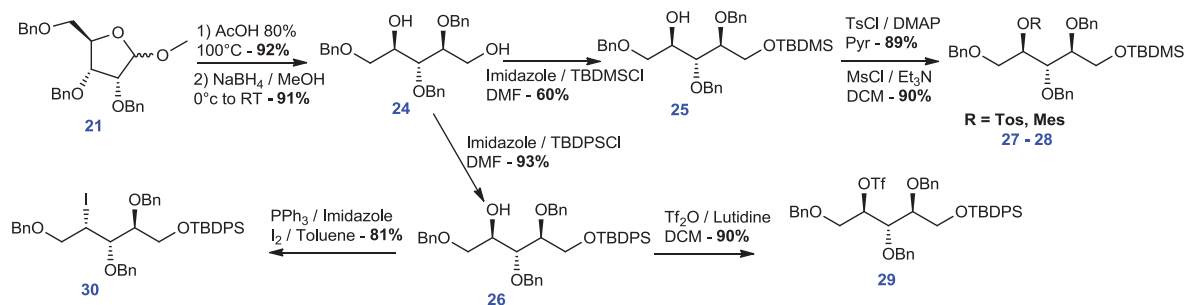


Schéma 36 : Formation des composés à vinyler possédant un bon groupement partant en position 4'

Une fois observée la fermeture intramoléculaire des deux amides synthétisés, nous avons émis l'hypothèse d'étudier l'ajout du groupement vinyle sur un composé ne possédant pas la fonctionnalisation amide tertiaire dibenzylé mais plutôt sur un carbohydrate acyclique. Au lieu d'oxyder le composé 21 en lactone, nous choisissons de l'ouvrir dans le MeOH en présence de NaBH₄ pour former le diol-1,4 24 (Schéma 36)^[154]. Le groupement hydroxyle primaire est protégé par un silyle TBDMS ou TBDPS (25, 26). A partir du TBDMS, il est possible de convertir l'hydroxyle secondaire en position 4' en mésylate 28 et tosylate 27 avec de très bons rendements pour tester l'ajout de groupement vinyle. Pour les groupements triflates^[155] et iodos^[156], ils sont fonctionnalisés à partir d'un TBDPS, puisque nous avons remarqué que le milieu acide engendré par Tf₂O était capable de déprotéger le TBDMS et de forcer la cyclisation intramoléculaire non voulue vers un dérivé de type tétrahydrofurane (Schéma 37).

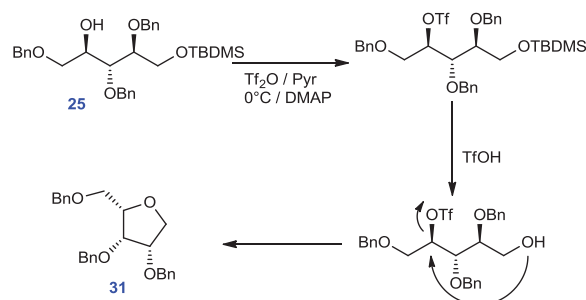


Schéma 37 : Mécanisme probable de refermeture en tétrahydrofurane

Le but de la partie suivante est d'ajouter un groupement vinyle ou organométallique sur la position 4' en contrôlant la stéréochimie finale du produit. Les composés **27-30** ont des groupes partants assez volumineux, qui sont éparpillés sur l'échelle de dureté. Alors que le composé iodé polarisable est mou, les composés de types mésylate, tosylate et triflate sont plutôt durs.

A.II.2. Essais de vinylation sur les composés mésylates, tosylates, triflates et halogénés

Ensuite, l'ensemble des composés **27-30** est lancé en essai de vinylation stéréosélective à l'aide de plusieurs organométalliques vinylés : magnésiens, zinciques, cuprates de vinyle et même TMS-acétylénure de lithium (Schéma 38). A chaque fois le réactif de départ est récupéré en grande quantité (au moins la moitié après une colonne) signe que la réaction ne démarre pas. Le fait de faire varier les conditions de réaction tel que la stœchiométrie de la réaction (réactifs organométalliques en grand excès) et la température ne changent rien. Quelques produits d'éliminations sont isolés montrant qu'une base forte engendre plus facilement l'élimination des composés plutôt que la création de liaison C-C.

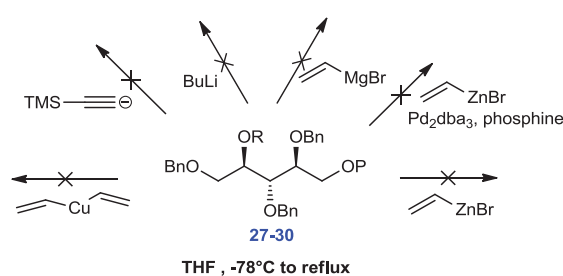


Schéma 38 : Echec des réactions effectuées sur les composés 27-30

Une fois ce problème identifié, nous avons lancé le composé en couplage de Négishi (sur **29** et **30**) avec du palladium, mais là également aucun substrat d'arrivée n'a pu être isolé. Nous avons même tenté le couplage de Negishi inverse, c'est-à-dire sur le composé **30** iodé dans des conditions de Knochel et *coll.*^[157] mais le couplage de Negishi inverse ne donne rien. Il est possible de conclure que l'encombrement stérique et le grand nombre d'oxygène de la molécule déstabilise ce genre de réaction. Pour illustrer l'absence de réactivité de ces composés, le triflate (meilleur nucléofuge) est mis en réaction de substitution nucléophile one-pot en présence de KI pour former le composé iodé. Le rendement obtenu est très faible (moins de 20%), ce qui confirme l'absence de réactivité de ces structures de carbohydrates acycliques.

A.II.3. Recherche bibliographique plus ciblée

Après les échecs rencontrés ci-dessus, nous nous sommes intéressés plus attentivement à la recherche de protocole plus performants dans la littérature. Le groupe de Lipshutz a été le premier à étudier l'ajout de composés organométalliques sur des centres sp^3 secondaires dans les années 80^[158] mettant en évidence une nouvelle classe de cuprate appelée « Higher order cuprates » permettant cette substitution sur des composés tosylés et halogénés très peu fonctionnalisés. L'inconvénient de ces protocoles est la grande quantité de cuprate utilisée pour réaliser la substitution (2 éq) ainsi que sa basicité ce qui induirait une élimination probable sur nos composés. Récemment, de nouveaux protocoles pour ce genre de réaction ont vu le jour utilisant des métaux divers et variés en condition catalytique ou stœchiométrique: le cuivre^[159], le fer^[160], le zirconium et le nickel^[161], et le cobalt^[162] comme catalyseurs souvent associés à des additifs dans des protocoles à basse température. Malheureusement, la plupart des liaisons C-C créées se font sur des substrats très peu fonctionnalisés (Schéma 39) n'offrant pas un spectre d'application très élevé^[163].

En 2012, deux nouvelles publications très intéressantes sortent dans lesquelles la liaison C-C est créée à partir d'un protocole utilisant le cuivre en condition catalytique couplé à un additif le 1,3-butadiène pour le groupe de Kambe^[164] et le TMEDA pour le groupe de Liu^[165]. De plus, Liu décrit l'ajout d'un groupement phényle sur un carbone sp^3 secondaire de manière stéréospécifique ie sur un substrat possédant un hydroxyle protégé sous forme de benzyle (**41**→**42**). Ces deux protocoles les plus récents doivent être adaptés sur un substrat modèle avec le bromure de vinyle magnésium puis sur nos composés précédemment synthétisés.

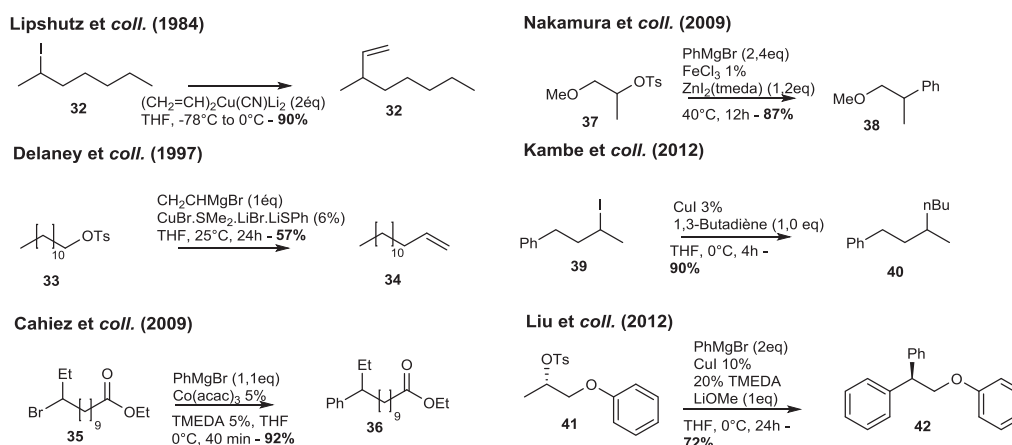


Schéma 39 : Littérature sur la création de liaison C-C à partir d'un R-X primaire ou secondaire

A.II.4. Protocole de Kambe et protocole de Liu

A.II.4.1. Application du protocole de Kambe sur le 4-Phényl-2-butanol

Ensuite, dans le but de trouver une stratégie pour ajouter le groupement vinyle sur l'un des composés **27-30**, nous avons essayé les protocoles les plus récents en cuivre catalytique des groupes de Kambe et de Liu. Dans un premier temps nous avons testé ce mécanisme sur le composé cible le 4-phényl-2-iodobutane de la publication de Kambe afin de l'adapter sur le bromure de vinyle magnésium. Les produits ayant des températures d'ébullition très faibles, les rendements présentés dans cette partie sont quasiment systématiquement plus faible que dans les publications. De façon surprenante la réaction marche avec 2 magnésiens le chlorure de butyle magnésium et le bromure de cyclohexylmagnésium, mais échoue sur le bromure de vinyle magnésium malgré des essais à plus haute température (Schéma 40). Le fait d'augmenter la quantité de cuivre ne change rien, avec le bromure de vinyle magnésium, aucune conversion ne s'observe.

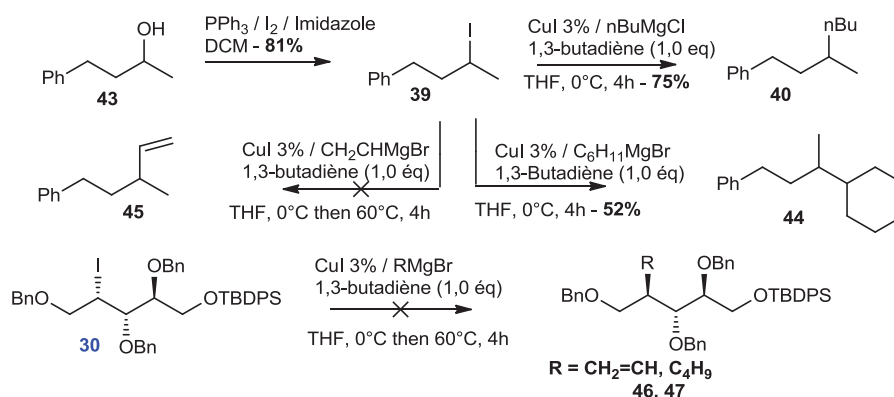


Schéma 40 : Protocole de Kambe sur le 4-phényl-2-iodobutane

A.II.4.2. Application du protocole de Kambe sur un modèle issu de la chimie des sucres

Une fois ces résultats préliminaires en tête nous avons réalisé plusieurs réactions sur le composé **30** issu de la chimie du D-ribose avec l'ensemble des quatre hydroxyles protégés sous forme d'éther et d'éther silylé. Parmi les conditions employées (température plus haute, % de CuI et des magnésiens différents), aucune ne montre de produits d'addition sur l'iodure du composé **30**. La réactivité semble tellement basse qu'il est possible de récupérer en fin de réaction le réactif iodé comme dans la partie précédente (Schéma 40).

A.II.4.3. Application du protocole de Liu sur le 4-Phényl-2-butanol

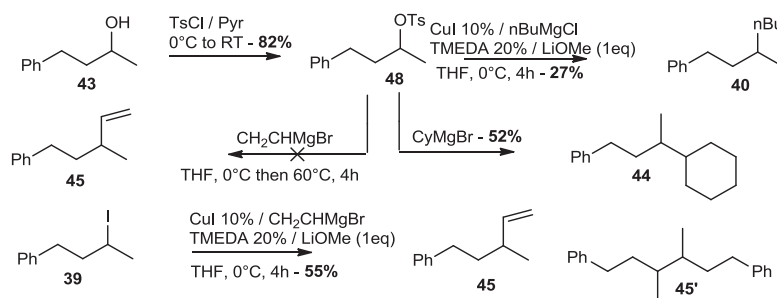


Schéma 41 : Protocole de Liu sur le 4-Phényl-2-tosylbutane

De même que précédemment le protocole de Liu fonctionne avec le chlorure de butyle et le bromure de cyclohexylmagnésium mais malheureusement aucune substitution ne s'opère en présence du bromure de vinyle magnésium. Par contre, nous obtenons enfin, le produit attendu en appliquant le protocole de Liu sur le substrat iodé (Schéma 41). Ces observations semblent confirmer que la réactivité du bromure de vinyle magnésium synthétique ou commerciale est moins bonne que celle des autres magnésiens. Pour effectuer la réaction un meilleur nucléofuge tel que l'iode est donc exigé. Comme précédemment il est possible de signaler que la forte volatilité des composés peut fausser significativement les rendements. Ce qui est plus précis est l'observation en CCM de la disparition des réactifs. Impossible d'avoir des informations sur la stéréosélectivité de la réaction puisque nous sommes partis d'un composé racémique. De plus, une partie de la masse de départ s'est « dimérisée » (composé **45'**) mettant en évidence un mécanisme plutôt radicalaire. En conclusion partielle, nous avons pu mettre en évidence que les composés iodés semblaient plus réactifs vis-à-vis de ces protocoles en cuivre catalytique mais qu'il y avait de fortes chances que le mécanisme mis en jeu ne soit pas une substitution comme espérée, mais plutôt un mécanisme radicalaire.

A.II.4.4. Résultats obtenus sur le composé modèle issu de la chimie des sucres

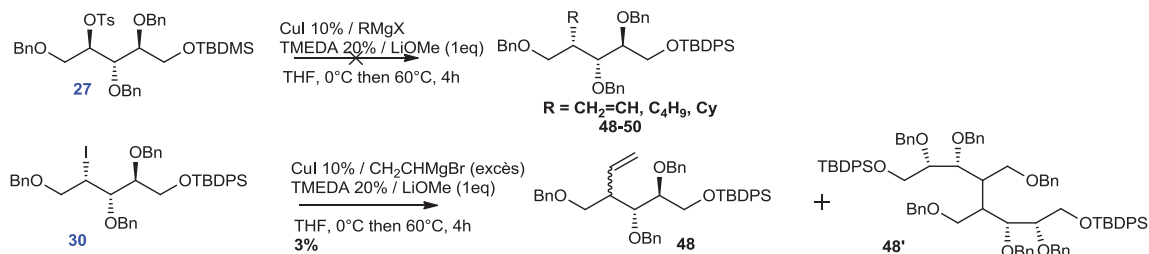


Schéma 42 : Protocole de Liu sur 30 appliqué au bromure de vinyle magnésium

Après avoir obtenu le premier greffage de groupement vinyle sur 4-phényle-2-iodobutane, nous mettons le composé acyclique **30** dans les mêmes conditions expérimentales. Après réaction et traitement, la colonne nous permet de sortir deux composés différents de la colonne. L'un est le produit d'arrivée attendu en mélange 50-50 des deux stéréochimies sur la position 4' tandis que l'autre est un « pseudo-dimère » de réactifs. Ces résultats, associés au fait que le composé tosylé ne réagit pas du tout, prouvent qu'en présence d'un composé iodé le mécanisme mis en jeu est radicalaire (Schéma 42).

Le composé **30** dérivant de la chimie des sucres est sans doute trop encombré, et le cuprate pas assez réactif pour substituer le composé voulu par cette voie. Après étude de cette méthodologie, nous pouvons conclure que les travaux dans ce domaine ne sont pas encore suffisamment aboutis pour les mettre en œuvre sur des composés à fortes valeurs ajoutées, contenant un grand nombre de fonctionnalités organiques. Nous décidons alors de changer complètement de méthodologie et d'utiliser non plus le D-ribose comme chiral pool mais plutôt le 1,2-dicyclohexylidène-D-mannitol et de construire les centres asymétriques en position 3' et 4' à l'aide d'une autre stratégie.

B. Obtention du motif alcool homoallylique à partir du glycéraldéhyde

B.I. Obtention du motif alcool homoallylique à partir d'une addition stéréosélective du cuprate de vinyle sur un époxyde

B.I.1. Aspect rétro-synthétique de cette stratégie

Après l'échec de la stratégie précédente, nous remarquons qu'il serait possible de fixer la stéréochimie par ouverture stéréosélective d'un époxyde. Cet époxyde pourrait être formé moyennant quelques étapes à partir du glycéraldéhyde un sucre très peu onéreux, utilisable en grande quantité dans ces deux séries énantiomériques (Schéma 43). La vitamine C et le D-Mannitol sont utilisés comme chiral pool dans cette approche donnant le centre asymétrique en position 2'. En partant du D-mannitol, il est possible de former le (*R*)-glycéraldéhyde protégé en position 2' et 3' par un cyclohexylidène ou un isopropylidène alors que trois étapes de synthèse sur la vitamine C permettent la synthèse du (*S*)-glycéraldéhyde protégé lui aussi en position 2' et 3'.

L'époxyde **53** est obtenu après 3 étapes sur le glycéraldéhyde, dont l'une permet l'addition des carbones 4' et 5' par une réaction de Wittig – Horner sur l'aldéhyde **52**. L'attaque stéréosélective d'un cuprate de vinyle dans les conditions de Roush et *coll.* permet l'obtention du composé **54** en mélange avec un excès de réactif **53**. Il est possible de faire le même travail dans l'autre série énantiomérique, qui à première vue pourrait nous intéresser plus, mais nous avons choisi pour des raisons de commodités expérimentales de travailler sur la série énantiomérique issue du D-mannitol :

- En deux étapes le glycéraldéhyde protégé peut être formé à partir du D-mannitol au lieu de 4 pour le glycéraldéhyde issu de la vitamine C ;
- Le D-mannitol apporte deux équivalents de glycéraldéhyde lorsqu'il est coupé par NaIO_4 entre les liaisons C3 et C4 [(un seul équivalent pour la vitamine C (ce qui induit notamment une grande perte de matière)].

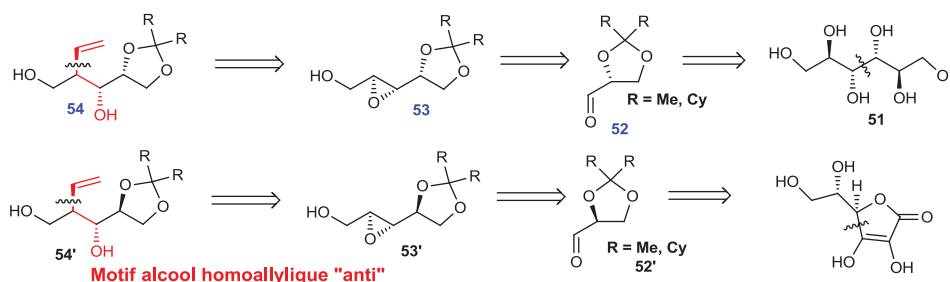


Schéma 43 : Aspect rétro-synthétique de la stratégie d'ouverture stéréosélective d'époxyde

B.1.2. Formation de l'alcool allylique nécessaire à la réaction de Sharpless

Dans un premier temps, le D-mannitol **51** est protégé sous forme de 1,2:5,6-dicyclohexyldène ou 1,2:5,6-diisopropylidène-D-mannitol pour former la brique de départ de cette stratégie^[166]. Il est possible d'acheter ces deux composés directement auprès des fournisseurs mais leur prix est jugé trop cher en grande quantité par rapport au coût de fabrication au laboratoire (Schéma 44). Les composés **55** sont ensuite coupés par NaIO_4 dans un protocole aqueux^[167], puis l'aldéhyde obtenu est mis en réaction de Wittig-Horner sans purification avec le triéthylphosphonoacétate pour former l'ester α,β -insaturé **56**. La formation du composé **56** est très bien décrite dans la littérature et cette réaction offre notamment une très bonne reproductibilité associée à une très bonne stéréosélectivité ($E/Z = 19/1$)^[168]. L'ester α,β -insaturé **56** est réduit dans le DIBALH pour former l'alcool allylique **57** attendu^[169]. Ici, les deux séries isopropylidène et cyclohexyldène ont été synthétisées pour des raisons que nous exposerons plus tard.

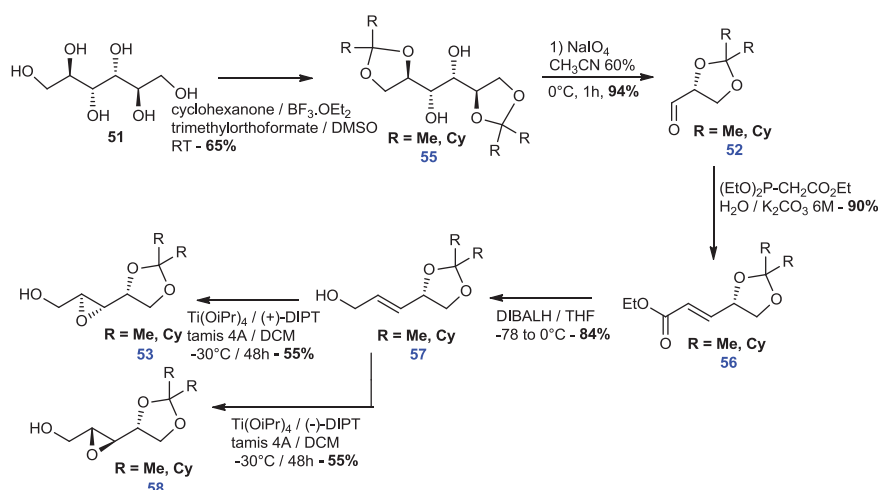


Schéma 44 : Fabrication de l'époxyde 53 à partir d'un chemin réactionnel bien décrit

B.I.3. Epoxydation du composé 57 dans les conditions de Sharpless

Ensuite l'alcène est oxydé en époxyde dans des conditions de Sharpless pour former l'époxyde 53^[170] ou 58. Cette réaction est très connue dans la littérature et décrite à plus de 95% de rendement par le groupe de Toyota au Japon notamment dans sa mise au point de la synthèse de (+)-mycalamide A^[171]. Par contre lors de nos nombreux essais, nous n'avons jamais obtenu plus de 55% de rendement final quelque soit les conditions utilisées et le traitement effectué. Pour optimiser, nous avons baissé la quantité de catalyseur de titane (0,2 eq), ce qui a globalement augmenté le temps de la réaction. A chaque fois, nous voyons sur CCM que la réaction est quantitative et diastéréosélective. Lors de sa neutralisation, une grande partie du produit semble se perdre lors du traitement. Plusieurs hypothèses pour expliquer ces pertes sont plausibles :

- Le produit reste coordonné au titane et une grande partie est perdue lors d'une filtration sur célite malgré les grandes quantités de solvant utilisées pour laver le fritté ;
- Les époxydes sont volatils : perte lors des évaporations. Un essai de concentration à 5°C n'a pas vraiment joué sur le rendement isolé.

Tout en reproduisant à la lettre le protocole de Toyota et *coll.*, nous n'avons jamais pu obtenir un rendement normal sur cette époxydation diastéréosélective de Sharpless, bien connue de leur laboratoire, puisqu'il s'agit souvent de leur brique de départ pour la synthèse totale de produit naturel.

B.I.4. Attaque stéréosélective d'un cuprate de vinyle sur l'époxyde : essai d'optimisation de la réaction

B.I.4.1. Etat de l'art

Il s'agit de la réaction qui nous a orientés vers cette méthodologie. Elle permet de confectionner des alcools homoallyliques de stéréochimie anti (Schéma 45). Le but est d'additionner par substitution nucléophile un cuprate de vinyle sur la position 4' de l'époxyde tout en préservant une bonne sélectivité additionnée à un bon rendement. Une température basse favorise la sélectivité de la réaction^[172]. En effet, le cuprate attaque le carbone le moins encombré du cycle. En protégeant l'hydroxyle en position 5', il est possible d'attaquer sur le carbone 3' (**60**→**62a** + **62b**)^[173].

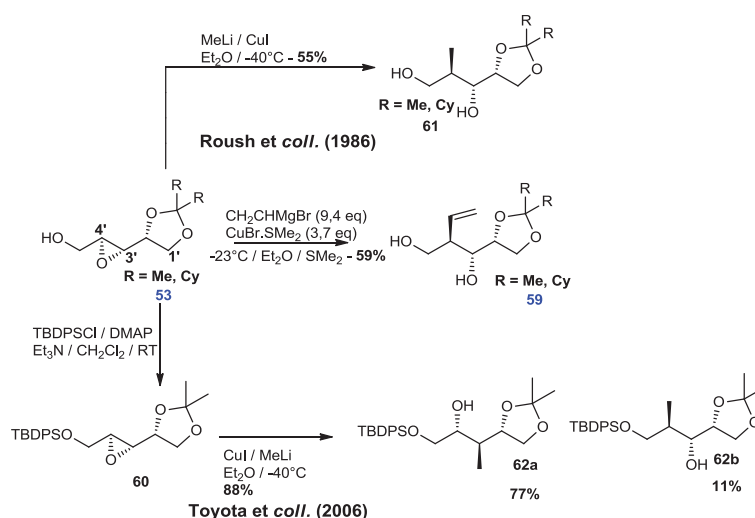


Schéma 45 : Sélectivité de l'attaque du cuprate sur l'époxyde **53**

Dès 1986, Roush et *coll.* décrivent cette réaction et obtiennent un rendement de 59% en produit **59**^[170]. Ensuite, quelques groupes ont repris cette méthodologie pour ouvrir des époxydes très semblables à l'aide de ce même cuprate de vinylmagnésium afin de former des motifs alcool homoallylique (Schéma 46). Trois conditions différentes sont mises en œuvre par les groupes procédant à l'ouverture d'époxydes à l'aide de cuprate de vinyle : les conditions de Roush (**67** → **68**)^[174], l'utilisation de CuI dans le THF seul à basse température (**63** → **64** et **69** → **70**)^[175] et l'utilisation de CuI dans un mélange de solvant THF/Et₂O à très basse température (**65** → **66** et **71** → **72**)^[176]. L'ensemble de ces conditions ont été essayées pour observer si le rendement de Roush et *coll.* sur cette réaction peut être amélioré.

Il est possible de jouer sur plusieurs conditions de réactions dont la source de cuivre, le magnésien et le solvant. Quelques problèmes sont très vite apparus rendant cette réaction un peu capricieuse :

- La **concentration commerciale du bromure de vinylmagnésium**, qui est seulement de 1,0 M dans le THF chez les principaux fournisseurs. De plus, l'augmentation de cette concentration par fabrication au laboratoire est difficile puisque le bromure de vinyle est disponible lui aussi à 1,0M dans le THF et est très volatil (\Rightarrow Essai de concentration sous semi-vide du magnésien) ;
- La **concentration baisse significativement** durant un stockage prolongé (plusieurs semaines) ;
- Tius et *coll.* décrit le THF comme un excellent cosolvant pour ce genre de réaction. D'une part, il considère qu'une trop grande quantité de THF peut inhiber la réaction en coordonnant les ions métalliques induisant une baisse de rendement. D'autre part l'absence de THF induit une baisse significative de sélectivité^[172]. Les organomagnésiens vinyliques sont préparés par insertion du métal dans la liaison carbone-halogène qui est faiblement réactive. Cette opération a été largement étudié par le groupe de Normand et s'effectue seulement dans un éther plus solvatant que l'éther diéthylique, le THF anhydre. Le magnésien a donc une forte affinité pour le THF justifiant sa synthèse et sa disponibilité dans ce solvant uniquement.

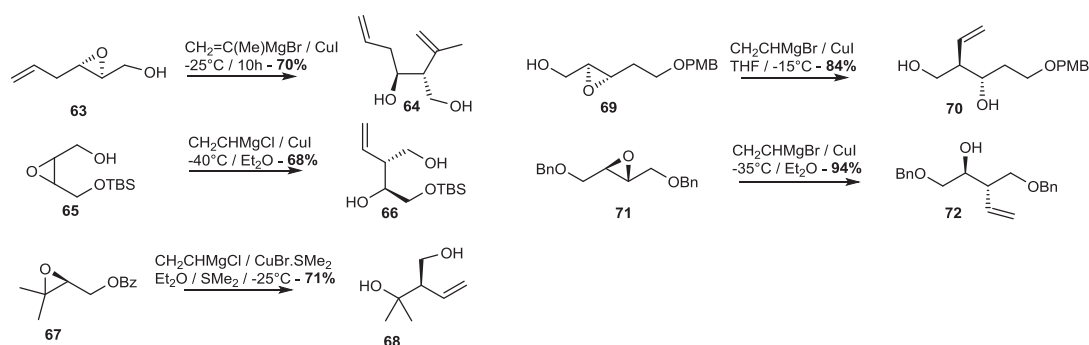


Schéma 46 : Ouverture d'époxyde à l'aide de cuprate vinylique

B.I.4.2. Conditions expérimentales et rendement obtenu

Les conditions illustrées ci-dessus sont essayées sur notre système et sur le composé **53**. Très vite, nous remarquons que l'utilisation de CuI amène de faibles rendements qu'il soit utilisé en grande ou petite quantité (Tableau 6). Les conditions analogues à celle de Roush se révèlent les meilleurs et la présence de SMe₂ en tant que co-solvant en collaboration avec un catalyseur de CuBr.SMe₂ semblent indispensables. Le groupement protecteur porté par le diol-1,2 semble montrer aucune influence sur le rendement final. Pourtant, l'encombrement supérieur du cyclohexylidène semblait évident à considérer.

Le meilleur rendement obtenu pour ce processus est de 67% à l'aide de 4 eq de CuBr.SMe₂ tout en maintenant une faible concentration en THF. L'utilisation de bromure de vinylmagnésium synthétique (S) ou commercial (C) ne semble pas avoir une grande influence, mais seulement la concentration de celui-ci dans le THF est importante (sans cuivre : pas de réaction). Plus la concentration du magnésien est grande, moins il y aura de THF dans le système.

Quelques limites de la réaction :

- Perte probable de produit lors de l'hydrolyse et de l'extraction due aux nombreux sels de cuivre présent dans le milieu réactionnel. Ceci explique pourquoi nous avons substitué le CuBr.SMe₂ par du CuI utilisé en plus petite quantité voir en condition catalytique ;
- Sous produit dans lequel le brome peut substituer l'époxyde à la place du cuprate. Ceci s'observe lorsque la proportion de THF employée est trop grande par rapport à l'éther diéthylique ;
- SMe₂ très odorant au laboratoire nécessitant des conditions spéciales de manipulation et d'évaporation lors du traitement.

Pour conclure, nous avons utilisé cette méthode pour construire le motif homoallylique de stéréochimie anti durant quelques mois mais les rendements successifs de l'étape d'époxydation et de vinylation ($0,55 \times 0,67 = 0,37$) sont insuffisants. De plus, la vinylation n'est pas très reproductible en grande quantité, nous avons dû rechercher une approche plus adaptée capable de fournir une quantité supérieure de produit de départ.

Conditions	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Source Cu	CuI			CuBr.SMe ₂					
Eq Cu	0,65	2,0	2,0	3,5	4,0	5,0	4,0	3,8	4,0
% THF	100	100	~ 30	~ 30	~ 20	~ 15-20	~ 20	~30	≤ 10
Magnésien	C	C	C	S	C	C	S	S	C
Température	-15°C	-15°C	-40°C	-23°C	-23°C	-23°C	-23°C	-23°C	-23°C
SMe ₂	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
Rend isolé	trace	trace	8-9%	41%	67%	57%	62%	40%	45%

Tableau 6 : Synthèse des conditions utilisées pour cette réaction sur le composé 53

B.II. Obtention du motif homoallylique à partir de la chimie d'Evans

B.II.1. Etat de l'art et explication rétro-synthétique

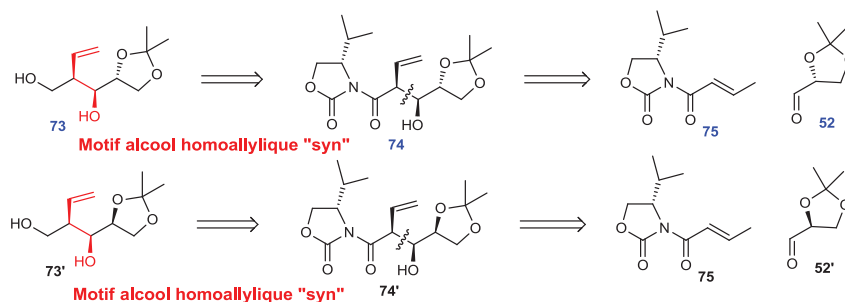


Schéma 47 : Aspect rétro-synthétique de l'aldolisation d'Evans

La réaction d'Evans est caractérisée comme la méthode la plus élégante pour la synthèse de produits de stéréochimie « syn » homoallylique (Schéma 47). En effet, le composé **73** peut être obtenu après réduction par LiBH_4 du composé **74**, qui lui-même provient d'une réaction d'Evans entre **75** et le glycéraldéhyde **52**. En une seule étape, les trois centres asymétriques de **74** contigus sont potentiellement obtenus avec une forte diastéréosélectivité. Evans, en série aldolisation vinylogue, a été appliqué sur une multitude d'aldéhyde, mais elle a été publiée une seule fois sur un substrat tel que le glycéraldéhyde^[177] dans une réaction dite anti-Evans avec le magnésium comme métal (Schéma 48). Théoriquement, l'application du même protocole sur l'énantiomère du glycéraldéhyde permettrait de former le produit **73'** présentant une stéréochimie dite optimale « syn-syn ». En effet, la stéréochimie du produit d'arrivée est contrôlée entièrement par la copule et par le métal employé lors de la réaction. Par contre, il est possible de rencontrer sur des aldéhydes chiraux un problème de match - mismatch. Selon la théorie la diastéréosélectivité devrait être meilleure pour l'un des deux énantiomères.

Cette réaction est caractérisée et publiée par Evans et *coll.* dans les années 1980 qui décrivent l'aldolisation vinylogue des composés de type **75** sur des aldéhydes très simples de type éthanal, propanal fraîchement distillés en contrôlant parfaitement la diastéréosélectivité^[178]. Plus tard cette réaction est accomplie sur des substrats plus exotiques (**77** → **79**, **80** → **81**)^[179] permettant la synthèse de motif alcool homoallylique « syn » ou « anti »^[180] tout en gardant bon rendement et bonne diastéréosélectivité. De façon surprenante, cette réaction n'a jamais été décrite sur le glycéraldéhyde **52**. A notre connaissance, seulement une publication aborde cette réaction dans sa composante Evans « anti », et obtient le produit attendu avec un rendement plutôt faible de 20% (**84** → **87**)^[177]. Au contraire, le rendement est tout-à-fait différent sur un aldéhyde plus encombré et plus lourd tel que **86**. Nous envisageons d'explorer s'il est possible de passer par cette voie pour isoler le produit d'aldolisation « syn » avec un rendement intéressant. Utiliser cette méthode permet l'obtention des trois centres asymétriques voulues en une seule étape et peut sans problème être appliquée sur des

grandes quantités à condition de respecter les contraintes de distillations [glycéraldéhyde, Et₃N, DCM, (Bu₂BOTf)].

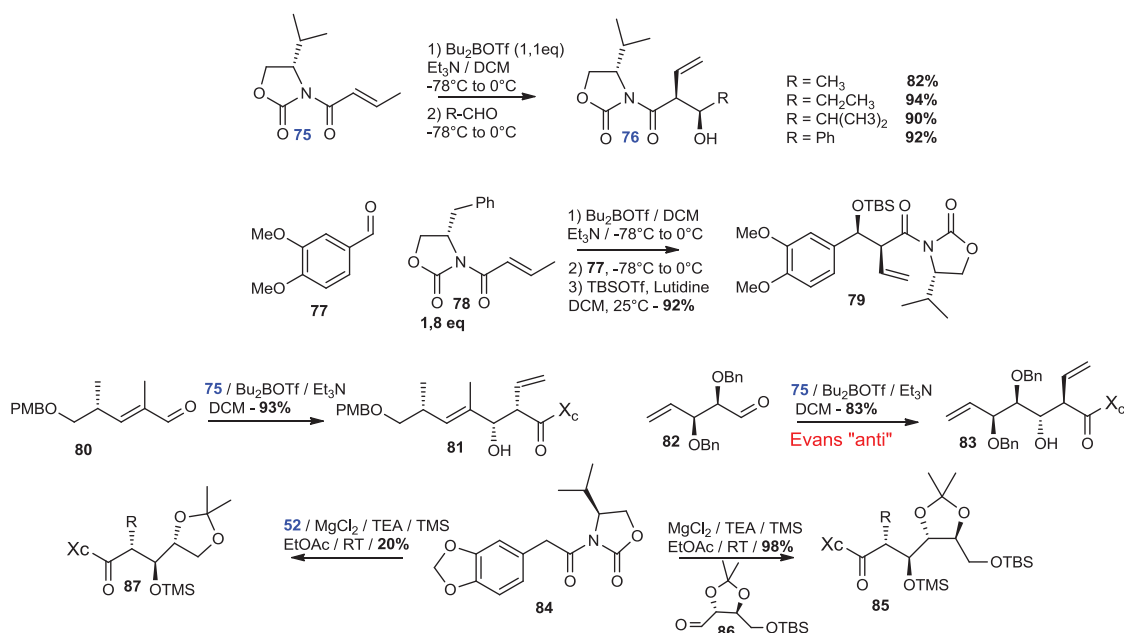


Schéma 48 : Réaction d'Evans crotonyle sélectionnée dans la littérature

B.II.2. Synthèse du motif homoallylique à l'aide de la chimie d'Evans

La copule d'Evans est vendue environ une centaine d'euros le gramme ce qui est un peu cher pour une méthodologie de scale-up de la réaction (Schéma 49). Nous avons donc réalisé les trois étapes de synthèse à partir de la valine pour obtenir la N-crotonyl-4-isopropyl-2-oxazolidinone avec une grande pureté. La première étape est la réduction du carbonyle de la L-valine par LiAlH₄ (**88** → **89**), suivie de la fermeture à chaud de l'oxazolidinone en milieu basique dans le diéthylcarbonate (**89** → **90**). Pour optimiser cette transformation, elle est réalisée dans un Dean Stark afin de distiller l'eau produite en cours de processus. Une deuxième itération de la réaction permet de monter le rendement à environ 80%. La copule est obtenue par alkylation de l'azote sur un chlorure de crotonyle produit au laboratoire à partir de l'acide crotonique et du chlorure de thionyle. La copule est produite avec un rendement de 55% sur trois étapes.

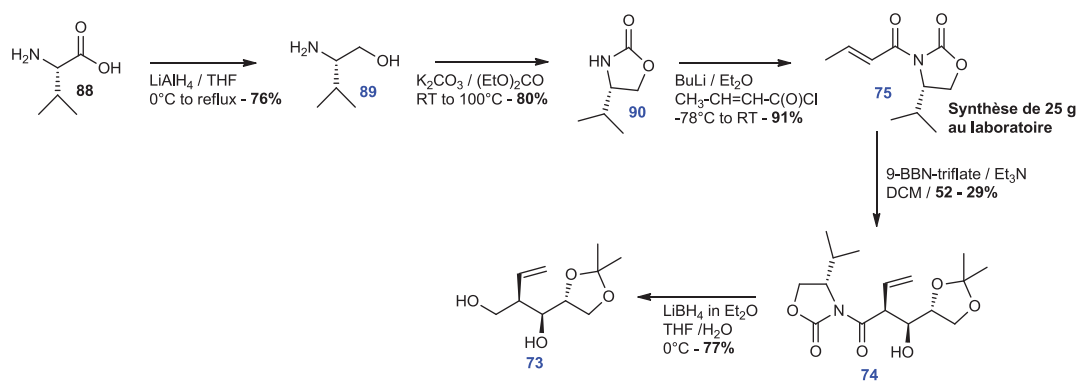


Schéma 49: Synthèse du motif "syn" alcool homoallylique par Evans

Avec la réaction d'Evans commence les problèmes. En effet, le glycéraldéhyde est un aldéhyde très instable capable de dimériser à température ambiante et sous atmosphère inerte assez rapidement. Pour mettre toutes les chances de notre côté, l'aldéhyde doit être distillé fraîchement sous vide, peu de temps avant la réaction et ajouté lentement au milieu réactionnel. Après une discussion avec le professeur Goekjian, ayant travaillé durant quelques années dans un laboratoire limitrophe à celui d'Evans, il m'a conseillé pour cette réaction d'utiliser une solution de Bu₂BOTf (1M dans DCM) ou Bu₂BOTf (98%) nouvellement ouverte ou distillée fraîchement. Le fait d'utiliser un échantillon plus vieux mène inévitablement vers des rendements mauvais (Tableau 7, entrée 2 et 3).

Après plusieurs essais effectués, nous remarquons très vite que le glycéraldéhyde **52** doit obligatoirement être distillé fraîchement, mais que cela ne suffit pas pour obtenir de bons rendements (Tableau 1, entrée 1, 4 et 5). La réaction semble très peu reproductible et le complexe de bore formé avec la copule ne semble pas suffisamment nucléophile pour attaquer l'aldéhyde. Ceci s'observe par la récupération de la majeure partie de la copule en fin de réaction sous forme **75a** ou **75b** (Schéma 49).

Le problème rencontré provient du fait que le glycéraldéhyde est α -énolisable et que le proton acide est très accessible (Figure 36) ce qui provoque de l'homo-aldolisation. Evans et *coll.* ont prouvé que dans ce cas la réaction connaissait quelques limites^[181]. De plus, le repliement de l'aldéhyde montre qu'un des méthyles de l'isopropylidène se trouve très proche du centre électrophile pouvant diminuer sa réactivité^[177]. L'explication purement stérique ne peut expliquer l'échec de cette réaction, puisque le groupe de Mc Nulty réussit une Evans « anti » sur un aldéhyde **86** (Schéma 48 et Figure 36) très proche de **52**.

Conditions	1	2	3	4	5	6	7	8
Ald (eq)	1,5	2,0	2,0	1,75	1,5	1,5	1,5	3,0
Bu ₂ BOTf (échantillon)	1M neuve	1M 1 sem	1M 2 sem	1M neuve	Pure neuve			
9-BBN-OTf						0,5M	0,5M	0,5M
Rendement	21%	5-6%	Echec	14%	13%	27%	25%	29%

Tableau 7 : Conditions utilisées pour la réaction d'Evans

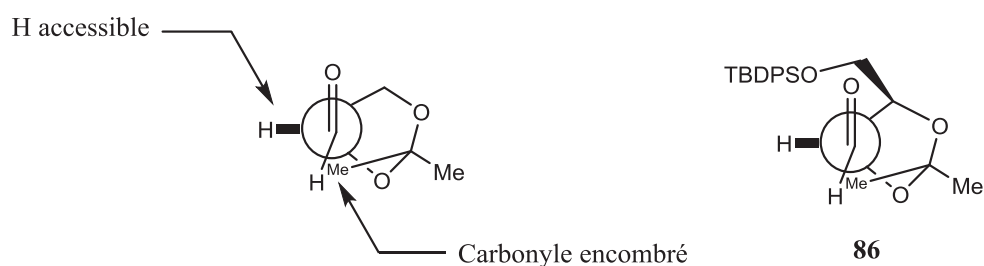


Figure 36 : Projection de Newman de **52** et de **86**

Ensuite, nous avons essayé le 9-BBN-triflate, 0,5M dans l'hexane stocké dans une bouteille sous septum dans le but d'optimiser la réaction en jouant sur la quantité d'aldéhyde et/ou de base. Diminuer la quantité de base rend le milieu moins basique donc l'aldéhyde **52** à priori moins énolisable. De même, augmenter la quantité d'aldéhyde permet d'augmenter la probabilité de chocs efficaces entre les différents partenaires de la réaction. Nous n'observons malheureusement aucune évolution notable du rendement, et même une diminution de la sélectivité lorsque l'aldéhyde est utilisé en excès et que la stœchiométrie de la base est baissée de 2,5 eq à 1,4 eq. En effet, un second produit **74b** d'Evans commence à apparaître. Il est clair que le mécanisme passe par un état intermédiaire de Zimmerman-Traxler (Schéma 50).

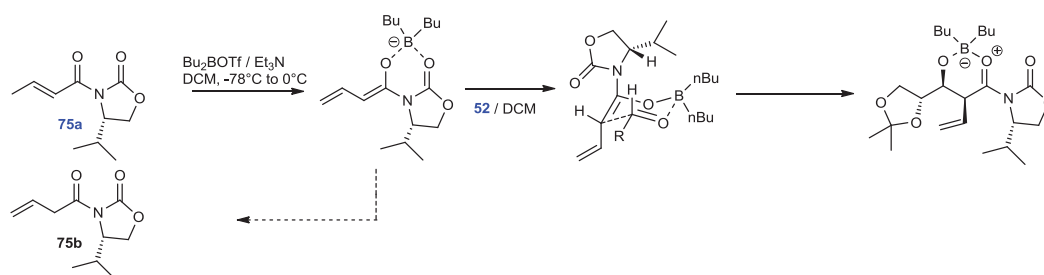


Schéma 50 : Passage par un état intermédiaire de Zimmerman - Traxler

B.II.3. Réduction et rejet de la copule d'Evans

La copule d'Evans peut être retirée facilement à l'aide du réducteur LiBH_4 pour obtenir le diol **73** de stéréochimie « syn ». Ensuite, l'application de la réaction d'Evans sur le benzaldéhyde a donné 83% de rendement prouvant que nos problèmes dans cette réaction proviennent uniquement de l'énolisation du glycéraldéhyde.

Au vue des résultats obtenus, cette approche a été abandonnée car elle a été jugée trop coûteuse en temps, en énergie (distillations : glycéraldéhyde, Bu_2BOTf , DCM, Et_3N) et en produit pour un rendement semblant compliqué à optimiser.

B.III. Obtention du motif homoallylique à partir d'une réaction de Barbier sur le Glycéraldéhyde : Purification de 4 diastéréoisomères différents

B.III.1. Aspect rétro-synthétique et état de l'art

La dernière méthode retenue est une (*Z*)-crotylation dirigée par le zinc en présence d'eau dans les conditions de Luche. Il s'agit littéralement d'une addition de zincique sur un aldéhyde dans les conditions de Barbier sans contrôle stéréochimique autre que celui de l'aldéhyde de départ et de la stéréochimie de l'alcène initial (Schéma 51)^[181-182].

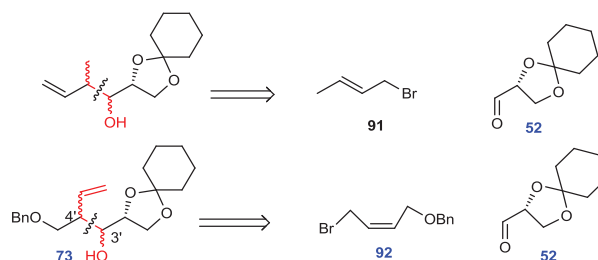


Schéma 51 : Construction du motif alcool homoallylique par réaction de Barbier

La pureté stéréochimique des produits **91** et **92** n'étant pas absolue, il est difficile de commenter l'état de transition possible de ces allylmétabolations de type Barbier (acyclique ou cyclique). Ceci a pour résultat la mauvaise sélectivité obtenue sur le centre carboné en 4'. Le processus d'addition passe à coup sûr par un état de transition de Felkin – Anh ce qui permet le contrôle plutôt bon de la diastéréosélectivité sur le centre carboné 3'. Le composé **92** est disponible en grande quantité et en deux étapes à l'aide d'une monobenzoylation sur le 2Z-buten-1,4-diol et une bromation de l'hydroxyle restant^[182]. La réaction de Barbier nécessite de la poudre de zinc, du glycéraldéhyde^[167] obtenu à partir du D-mannitol, et du NH₄Cl. **La clé de l'utilisation de cette méthode réside dans la séparation des diastéréoisomères obtenus.** A priori 4 produits peuvent être formés (du fait de la stéréochimie de la double liaison) dans des proportions dépendant du sel utilisé en complément du zinc rendant cette méthode moins élégante que les 3 précédentes évoquées précédemment. L'avantage est l'incorporation d'un peu de divergence dans la voie de synthèse.

B.III.2. Sélectivité de la réaction de Barbier

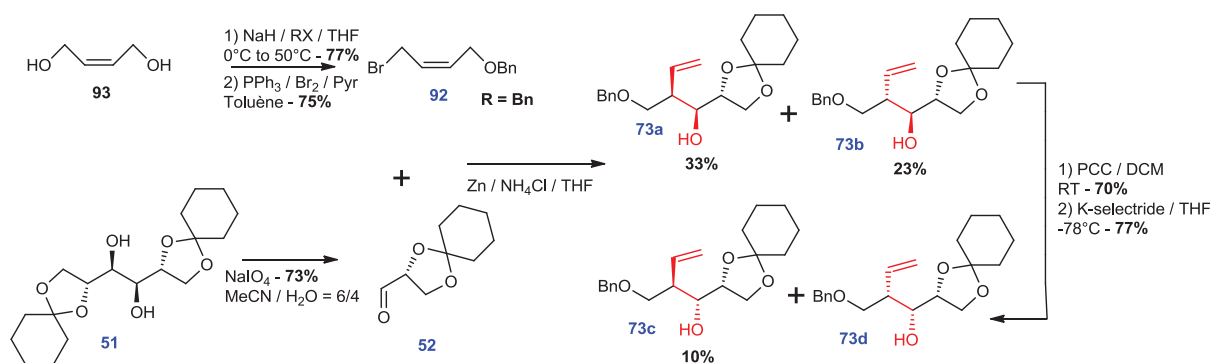


Schéma 52 : Obtention des motifs alcools homoallyliques par la méthode de Barbier

Les deux réactifs **92** et **52** de départ sont obtenus en deux étapes évidentes donnant de très bons rendements (Schéma 52). De plus, il est important de signaler que lorsqu'une étape ne marche pas très bien, il est primordial de la rapprocher le plus possible du début de la synthèse. Après une séparation assez compliquée nous obtenons 3 diastéréoisomères parmi les quatre possibles avec un rendement global de 66% et de 33% pour le produit **73a** réellement souhaité. Une fois la séparation optimisée, cette méthode a été utilisée durant la troisième année pour obtenir le substrat de départ. **73c** et **73d** peuvent également être obtenus par oxydo-réduction de l'hydroxyle en position 3' à partir de **73a** et **73b**. Les quatre produits précédents sont ensuite convertis en précurseurs de Kulinkovich – De Meijere de manière à étudier l'influence de la stéréochimie en position 2', 3' et par dérivation 4' dans la réaction.

Le fait de pouvoir étudier le Kulinkovich dans une série diastéréoisomère complète a été le fil directeur de la fin du contrat. En effet, de meilleures méthodes pour augmenter le rendement de **73a** ont été développées par la suite par le groupe de Chattopadhyay^[183]. Certains sels (CoCl₂.8H₂O) permettent d'augmenter la diastéréosélectivité de la réaction. Nous n'avons pas travaillé sur ces transformations, mais il est certainement probable de monter le rendement en **73a** entre 40 et 50% pour la réaction de Barbier (Tableau 8).

Pour conclure, **73a** et **73b** peuvent être obtenus respectivement avec un rendement de 33% et 23% à partir du **92** ; ce qui fait de cette méthode **l'une des moins élégantes abordées** dans cette partie. Il s'agit tout de même de la méthode la plus efficace et la moins contraignante expérimentalement car l'étape la plus difficile est avancée au début de la synthèse.

Entrée	Groupe R	Métal : sel	52 : Zn : Sel	73a : 73b : 73c/73d	Rendement
1	R = Bn	Zn/aq NH ₄ Cl	1 : 6,25 : na	37 : 26 : 14	77%
Exp	R = Bn	Zn/aq NH ₄ Cl	1 : 6,2 : na	33 : 23 : 10	66%
2	R = TBDPS	Zn/aq NH ₄ Cl	1 : 3,5 : na	38 : 33 : 2	73%
3	R = TBDPS	Zn/CoCl ₂ .8H ₂ O	1 : 3,5 : 3,5	50 : 20 : 2	72%
4	R = TBDPS	Zn/CuCl ₂ .2H ₂ O	1 : 3,5 : 3,5	23 : 46 : 1	70%
5	R = TBDPS	Zn/FeCl ₃ .2H ₂ O	1 : 3 : 3	42 : 40 : 2	84%

Tableau 8 : Ensemble des conditions essayées pour la réaction de Barbier par le groupe de Chattopadhyay

B.III.3. Séparation des diastéréoisomères obtenus

La clé de la réussite de cette stratégie réside dans **la séparation notamment de 73a et 73b** du brut réactionnel par colonne chromatographique sur silice. La polarité des composés est croissante de **73d** à **73a** ce qui fait que les temps de rétention en chromatographie sont classés dans cet ordre $t_{73d} \leq t_{73c} \leq t_{73b} \leq t_{73a}$. La première colonne manuelle est indispensable pour récupérer l'ensemble des quatre diastéréoisomères du brut réactionnel plutôt très conséquent. Il est possible de commencer à récupérer un peu de **73a** à ce moment en petite quantité. Le plus important est de diviser le brut en trois fractions :

- 1^{ère} fraction enrichie en **73d**, **73c** et début de (**73b**) ;
- 2^{ème} fraction (**73c**), **73b** et **73a** très enrichie en **73b** ;

- 3^{ème} fraction (**73b**), **73a** très enrichie en **73a**.

Ensuite, la deuxième et la troisième fraction sont déposées sur une colonne flash dans le minimum de toluène possible (la colonne est sur-évaluée d'une catégorie comme la séparation est très difficile 24g quand il faut théoriquement prendre 8g, 80g quand il faut 24g). Le brut est élué dans un gradient d'élution allant de 7% EtOAc – 15% EtOAc en construisant des paliers toutes les 3 min (Figure 37). Ces conditions permettent de séparer plutôt bien **73b** de **73a** et laissent peu de tubes en fractions mixtes.

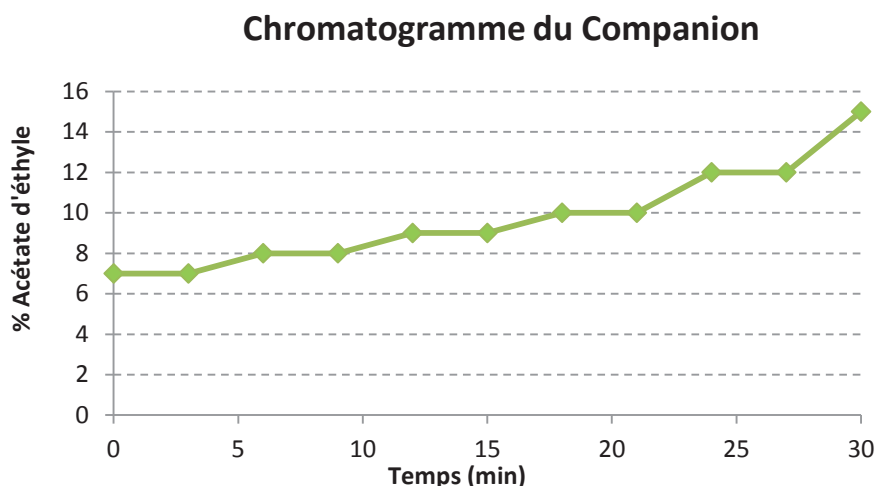


Figure 37 : Evolution du gradient d'élution en fonction du temps

B.IV. Conclusion sur la construction de motif alcool homoallylique

B.IV.1. Avantages et difficultés rencontrées

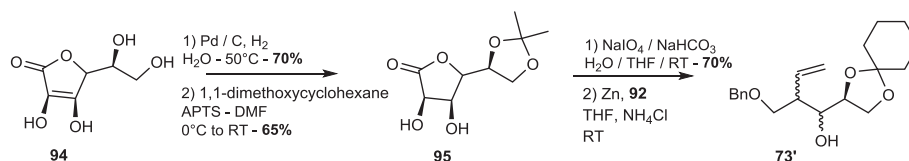


Schéma 53 : Formation du (S)-glycéraldéhyde en trois étapes à partir de la vitamine C

Après avoir exploré les méthodes expérimentales appliquées pour obtenir les trois centres asymétriques contigus du produit visé, nous avons pu identifier les avantages et les inconvénients de chacune. La dernière a été jugée la plus efficace en terme de rendement et de composés isolés. De plus, elle permet également l'obtention de l'intégralité des 4 diastéréoisomères d'une série énantiomérique. Cette méthode est également plus simple à mettre en œuvre en grande quantité et demande seulement une grande rigueur lors de la purification. Il est évidemment possible de travailler

dans l'autre série énantiomérique en partant du (*S*)-2,3-cyclohexyldène-D-glycéraldéhyde (Schéma 53) comme chiral pool obtenu en trois étapes à partir de la vitamine C^[184]. Chacun des 4 diastéréoisomères obtenus sera alors un énantiomère d'un des produits **73** préalablement isolé et caractérisé.

Nous avons rencontré une difficulté inattendue dans la synthèse de ces précurseurs acycliques à trois centres asymétriques contigus. Trouver une voie efficace pour introduire le motif alcool homoallylique a été un réel parcours du combattant durant 3 ans. La méthode utilisée semble une méthode « par défaut », mais il s'agit à l'heure actuelle de la stratégie la plus performante pour des composés n'étant pas très bien décrits dans la littérature. Le fait d'avoir pu recueillir l'ensemble des 4 diastéréosélectivités sur les positions 3' et 4' est tout de même une grande réussite pour la suite car cela nous apportera des observations importantes lors de la réaction clé.

B.IV.2. *Perspectives et amélioration envisagée à l'aide de la littérature*

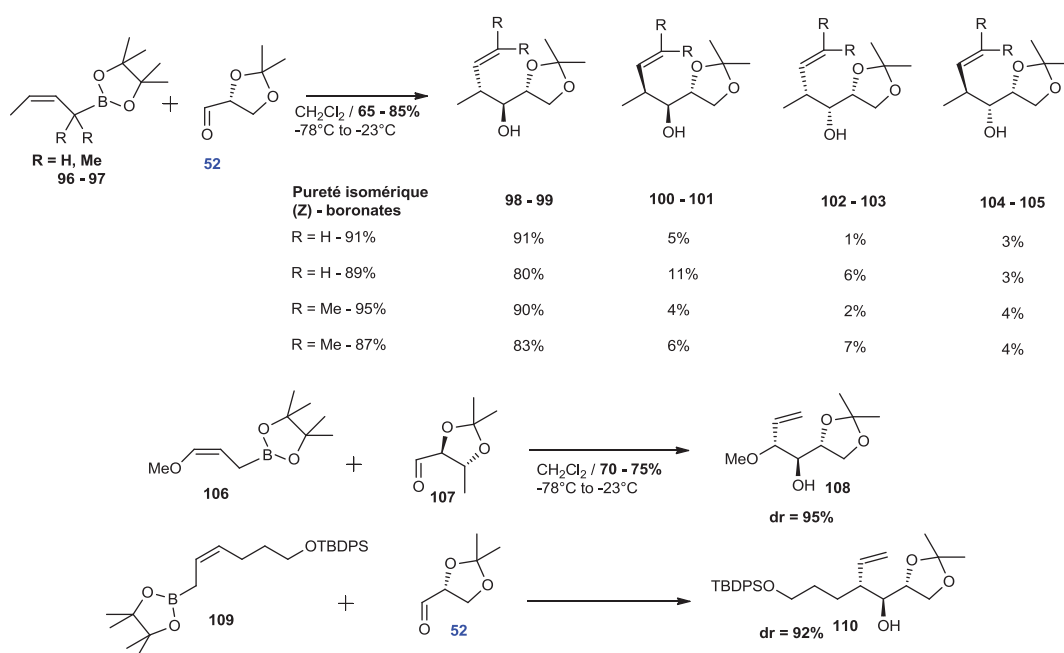


Schéma 54 : Diastéréosélectivité de l'addition de (*Z*)-crotylboronate sur le glycéraldéhyde

Une méthode alternative pour former le motif alcool homoallylique a été développée par le groupe de Roush dans les années 90. Il s'agit d'une addition diastéréosélective de (*Z*)-crotylboronate via un état intermédiaire de Felkin – Anh^[170, 185]. Il s'agit de la méthode de choix pour la création de motif alcool homoallylique à stéréochimie contrôlée. Cette réaction est très proche de la réaction de Barbier réalisée dans la partie ci-dessus, exceptée qu'elle utilise le bore comme métal plutôt que le zinc. Elle permet notamment un bon contrôle de la diastéréosélectivité lorsqu'elle est appliquée sur des

aldéhydes chiraux ou achiraux^[149a, 186] (Schéma 54) et à partir d'un boronate de stéréochimie *Z*. De nouveau, la pureté isomérique de la double liaison des (*Z*)-crotylboronates joue un rôle clé dans la diastéréosélectivité des produits obtenus. De plus, l'addition sur des aldéhydes tels que le 2,3-isopropylidène-D-glycéraldéhyde est également décrite avec de relativement bons rendements (75% - 85%). Ensuite le groupe de Roush a montré qu'il était possible d'augmenter significativement la stéréochimie de l'addition de (*Z*) et (*E*)-crotylboronates chiraux (construit à partir du tartrate) sur des aldéhydes achiraux^[187]. Au contraire les (*E*)-crotylboronates achiraux réagissent beaucoup plus rapidement. Ceci a pour résultat une baisse de la diastéréosélectivité de la réaction. De plus, cette stratégie est capable de donner des composés très proches de ceux que nous souhaitons dans lesquels il ne manque que le carbone en position 5' (**106** → **108** et **109** → **110**)^[188].

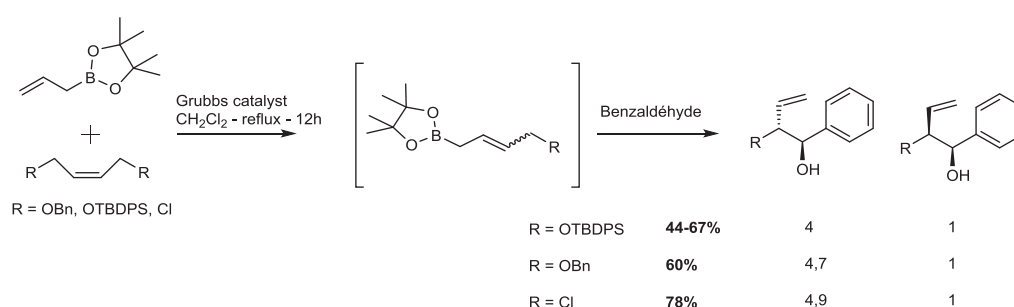


Schéma 55 : Crotylboronate addition sur le benzaldéhyde

D'un point de vue stéréochimique, l'utilisation du bore semble plus efficace que le zinc mais un problème subsiste dans notre cas de figure, c'est qu'il existe très peu d'exemple d'addition avec des boronates équivalents à notre zincique synthétisé sur le composé **92** de la partie précédente^[189]. Dans l'approche de Grubbs, la stéréochimie de la double liaison n'est pas contrôlée lors de la métathèse, apportant alors une diastéréosélectivité plutôt moyenne lors de l'addition sur des aldéhydes achiraux tel que le benzaldéhyde (Schéma 55). Ceci explique pourquoi nous avons opté pour l'addition de zincique, et le fait que nous obtenons 4 produits différents. En effet, c'est l'isomérisation partielle et incontrôlable de l'oléfine **92** qui permet la présence en fin de réaction des produits **73b** et **73d**. Si la stéréochimie de la double liaison était rigoureusement *Z* lors de l'addition, seulement les produits **73a** et **73c** seraient obtenus.

C. Benzylation des différents composés obtenus et déprotection du diol-1,2.

C.I. *Benzylation des composés obtenus*

Après avoir confectionné les quatre diastéréoisomères **73**, nous avons choisi de protéger l'hydroxyle en position 3' avec un benzyle. Il est évident qu'un paraméthoxybenzyle (PMB) aurait été

un meilleur choix pour la suite de la synthèse pour le produit **73a** présentant un motif alcool homoallylique de configuration syn. En effet, comme nous l'avons abordé dans la partie rétro-synthétique, le PMB pourrait se déprotéger sélectivement des autres benzyles par le DDQ. L'hydroxyle résultant serait alors converti en mésylate ou tosylate afin d'ajouter facilement l'azido sur la position 3' (Schéma 24).

Dans le but de tester la cyclisation de Kulinkovich – De Meijere le plus rapidement possible, nous avons décidé de ne pas perdre de temps et de protéger, dans un premier temps, cet hydroxyle par un benzyle et de continuer la synthèse. Si la méthodologie donne de bons résultats, le PMB sera intégré lors du scale-up. Le fait de travailler avec un cyclohexyldène permet d'avoir des produits moins sensibles aux acides, donc plus stables. Ensuite le cyclohexyldène est déprotégé en condition acide TFA 90%. Il est important d'être rigoureux lors de cette déprotection car le diol-1,2 obtenu, a tendance à faire une estérification de Fisher en condition acide (TFA) pour donner un ester trifluoroacétique sur l'un parmi les deux hydroxyles du diol-1,2. Pour éviter la perte de matière, les produits sont extraits par le chloroforme après la neutralisation du milieu et sont ensuite saponifiés à température ambiante dans des conditions MeONa dans le MeOH (Schéma 56). Quant à l'isopropyldène, il est déprotégé également en condition acide mais dans un mélange de solvant (TFA/H₂O/DCM) plus doux.

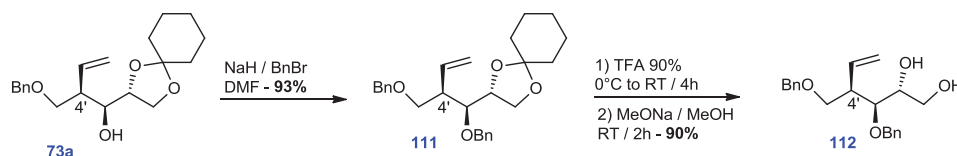


Schéma 56 : Benzylation de l'hydroxyle 3' et déprotection du diol-1,2

Les deux rendements précédents, résultat d'étapes de protection et de déprotection sont excellents, et sont appliqués sur les 4 diastéréoisomères de façon à obtenir les 4 diol-1,2. Le fait d'avoir obtenu plusieurs fois les mêmes composés à l'aide des différentes stratégies nous a permis d'identifier plus facilement, par superposition de spectre RMN, les 4 diastéréoisomères issus de la réaction de Barbier. Par ce biais, nous avons pu être sûr à 100% de la stéréochimie des intermédiaires réactionnels obtenus, ce qui n'aurait pas forcément été le cas sans le travail effectué au préalable dans l'intégralité des stratégies évoquées ci-dessus.

C.II. Comparaison des composés benzylés - vérification des stéréochimies

Les RMN des produits dibenzylés **111** sont superposées afin de vérifier si l'ensemble des résultats obtenus par la réaction de Barbier concordent avec la stéréochimie établie. En effet, **73a** (syn) a été auparavant obtenu à l'aide de la méthodologie d'Evans tandis que **73b** et **73c** (anti) ont été isolés à l'aide de l'ouverture de l'époxyde par le bromure de vinylmagnésium. Les spectres se superposent et

valident la stéréochimie des composés issus de la réaction de Barbier. De plus, il est intéressant de superposer l'ensemble des 4 diastéréoisomères sur un même spectre pour visualiser sans difficultés ressemblances et différences des composés (Figure 38). Il est important de se familiariser avec les RMN car il s'agit de la seule méthode capable de différencier les composés.

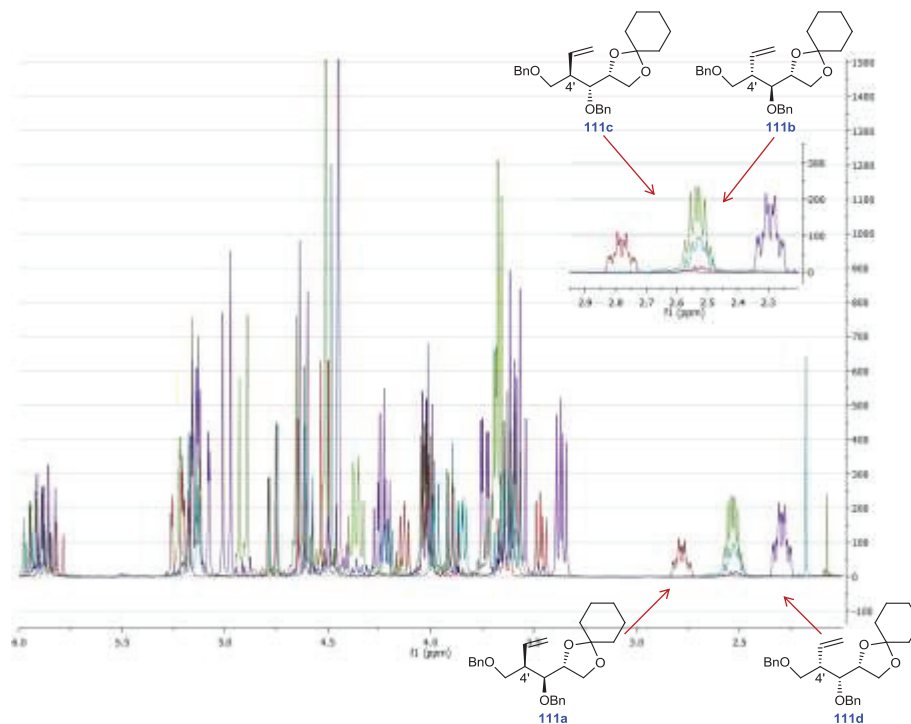


Figure 38 : Ressemblances et différences RMN des 4 diastéréoisomères

En RMN plusieurs remarques nous viennent après avoir superposé les spectres des composés :

- Déplacement très semblables au niveau des H phényles, H vinyliques ;
- Différences plus marquées au niveau des protons présents sur les carbones 1', 2', 3', 5' dont la plus marquante se trouve au niveau du H en position 4', qui se déplace entre 2,5 et 2,8 ppm selon les composés. Il est possible à ce moment de reconnaître le motif « syn » du motif « anti » ici à partir seulement du H4 ;
- Pour les diols **112**, les ressemblances des déplacements chimiques sont extrêmement frappantes au niveau de l'ensemble des protons excepté H4. Nous retrouvons la même logique avec des H4 de **112a** et **112d** (« syn ») qui entourent **112b** et **112c** (anti) (Figure 39).

Au delà du déplacement chimique, nous remarquons que la multiplicité est, elle aussi, différente, et se retrouve également dans les différents intermédiaires. De plus, la méthode d'addition de zincique permet également de laisser un hydroxyle en position 3' libre. Il est possible d'utiliser cet hydroxyle pour introduire sur le composé **73a** un azido à l'aide d'une substitution nucléophile de mésylate ou

d'une réaction de Mitsunobu. Ceci permet d'avoir l'azido directement installé dans la bonne stéréochimie pour la suite de la synthèse.

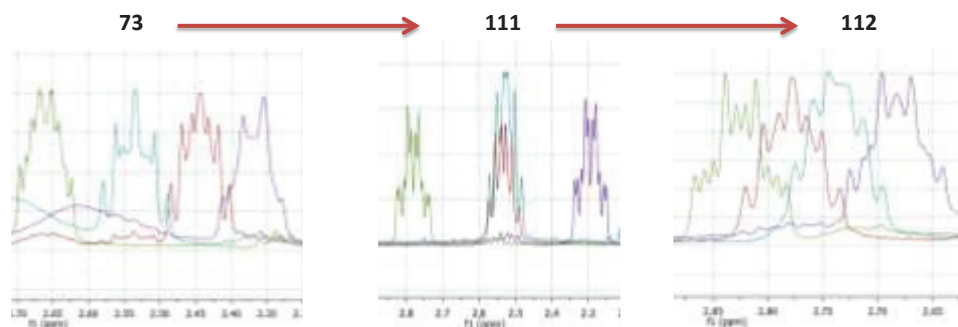


Figure 39 : Etude du déplacement chimique du proton en position 4' en fonction des diastéréoisomères

C.III. Inversion de la stéréochimie du carbone C3 – insertion d'un azido

Une fois le composé **73a** isolé dans des quantités convenables, nous nous sommes demandés si nous ne pouvions pas profiter de l'hydroxyle libre en position 3' pour ajouter le groupement azido nécessaire à l'introduction de l'acide aminé. Plusieurs choix s'offrent à nous pour introduire le groupement azido (Schéma 57) :

- Une réaction de Mitsunobu en présence d'azoture de diphenylphosphoryle (DPPA) en une seule étape ou en présence de HN_3 plus performant ;
- Une substitution de NaN_3 ou LiN_3 sur un groupement de type mésylate, tosylate, triflate dans un solvant relativement aqueux (DMSO, DMF).

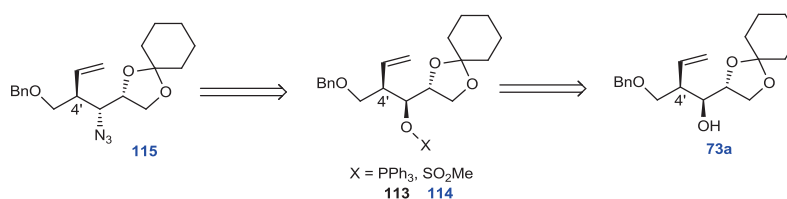


Schéma 57 : Insertion du groupement azido

C.III.1. Mitsunobu avec DPPA

Généralement l'utilisation des azotures pour former des liens C-N par la réaction de Mitsunobu emploie plus fréquemment l'acide hydrazoïque. Etant explosif et toxique, il nécessite des précautions particulières pour l'employer. Ces précautions étant difficiles à mettre en œuvre au laboratoire, nous choisissons par conséquent de nous tourner vers un réactif, source d'azoture moins dangereux tel que le DPPA, **119**→**120**^[190]. Lorsque l'hydroxyle est secondaire et porté par un carbone chiral, ce changement conformationnel est accompagné d'une inversion de configuration du carbone.

En effet, l'azido arrive à l'opposé du départ du nucléofuge. Sur un substrat secondaire, cette réaction est également en concurrence avec une réaction d'élimination, **117**→**118**^[191]. De plus, comme la plupart des réactions de Mitsunobu le rendement est fortement dépendant de l'encombrement (Schéma 58) du substrat et donc de l'aptitude du réactif à former un intermédiaire R-OPPh₃.

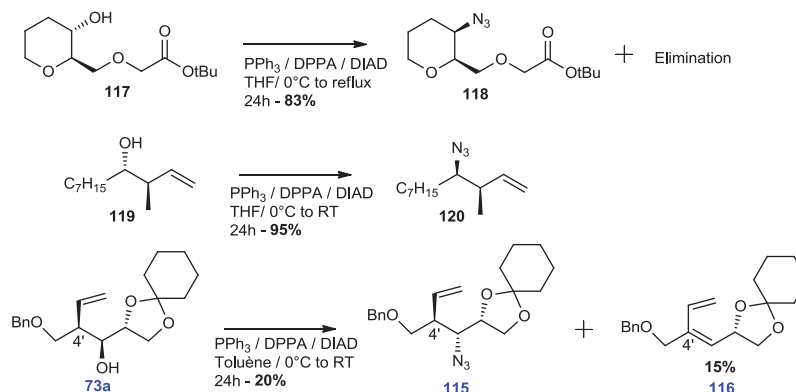


Schéma 58 : Ajout de l'azido par une réaction de Mitsunobu DPPA

La réaction effectuée à température ambiante donne environ 20% de produit attendu isolé en présence de 15% de produit éliminé et de presque 50% de réactif restant. De ces résultats, nous en concluons qu'une fois l'état intermédiaire obtenu, il y a environ une chance sur deux pour que celui-ci évolue en produit attendu. De plus, l'hydroxyle secondaire ne semble pas très accessible dans la mesure où 50% du substrat de départ est recueilli sous cette forme à l'état final. Un autre inconvénient de la réaction est que l'hydrazine issue du DIAD co-élue avec le produit final.

C.III.2. Par substitution de bons groupements partants

Après l'échec de la réaction de Mitsunobu, nous avons fait appel à une stratégie en deux étapes dont la première est la conversion de l'hydroxyle en bon groupement partant et la substitution de celui-ci en azido à l'aide de NaN₃ ou LiN₃. Cette méthodologie est plutôt bien connue et plusieurs groupes font référence à cette substitution de mésylates^[191], tosylates^[192], triflates^[193] qui permet d'insérer une amine avec changement de configuration. Sur des carbohydrates acycliques, le tosylate semble être utilisé préférentiellement comme le prouve les réactions **121**→**122**, **123**→**124** et **125**→**126** (Schéma 59)^[192].

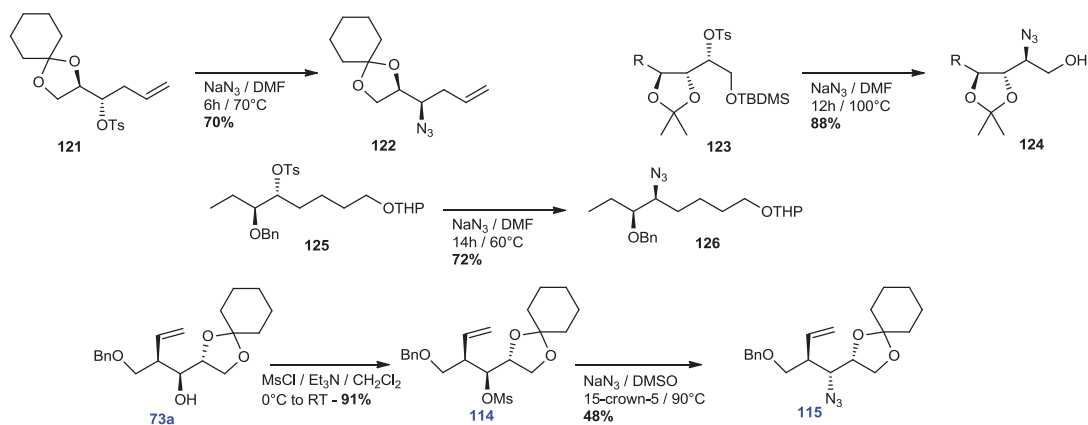


Schéma 59 : Substitution d'un bon groupement partant par un azido

Dans notre cas, nous obtenons systématiquement un pourcentage d'élimination et un reste de réactif en fin de réaction et le rendement n'excède pas les 50%. Cette réaction semble optimisable puisque nous sommes passés de 18% à 48% en jouant seulement sur le solvant et la présence ou non d'éther couronne (Tableau 9). La température élevée est importante car si on réduit de 90°C à 45°C, la conversion baisse significativement. Nous obtenons donc l'azido avec un rendement proche de 45% à partir de l'hydroxyle secondaire avec inversion de configuration. Cette faible valeur de rendement est à relativiser par rapport aux rendements obtenus dans la littérature sur des carbohydrates acycliques (Schéma 59). La différence provient du fait que nous n'arrivons pas à faire baisser le pourcentage d'élimination car les produits conjugués sont très stabilisés. De plus, le mécanisme mis en jeu lors de l'élimination semble bimoléculaire E₂ dans la mesure où nous observons la formation d'un seul diastéréoisomère (théoriquement E₁ devrait amener les 2 isomères).

Conditions	1	2	3	4	5	6
Sel	NaN ₃	NaN ₃	NaN ₃	NaN ₃	NaN ₃	LiN ₃
Ether couronne			18-crown-6	15-crown-5	15-crown-5	15-crown-5
Solvant	DMF	DMF/H ₂ O	DMSO	DMF	DMSO	DMSO
Rendement (+Elimination)	18% (+13%)	30% (+17%)	38% (+ 20%)	42% (+ 19%)	48% (+ 22%)	45% (+ 17%)

Tableau 9 : Conditions utilisées pour l'insertion du groupement azido

C.III.3. Oxydation – réduction

Comme nous avons pu le dire dans une partie précédente, il est possible d'obtenir les deux produits minoritaires de la réaction de Barbier par un mécanisme d'oxydation – réduction. L'hydroxyle en position 3' est oxydé dans le PCC puis réduit sélectivement par le K-sélectride à -78°C dans le THF (Schéma 60). Alors que l'oxydation par le PCC montre une forte perte de produit lors de la filtration des sels de chrome, la réduction est plutôt très efficace sur **116b**, un peu moins sur **116a**. Trouver une voie de synthèse vers **116d**, est important puisque ce composé est un énantiomère du composé ciblé au départ (voir **202**, chapitre 1).

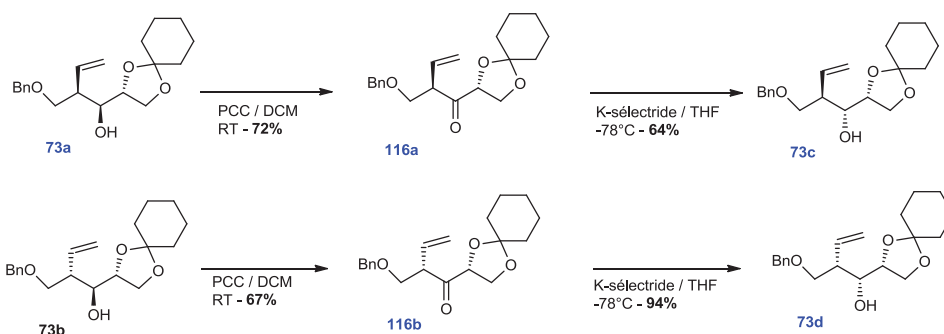


Schéma 60 : Obtention de **73c** et **73d** à partir de **73a** et **73b**

D. Différenciation de la réactivité des hydroxyles du diol-1,2

D.I. Essai de déprotection sélective de benzylidène

D.I.1. Etat de l'art

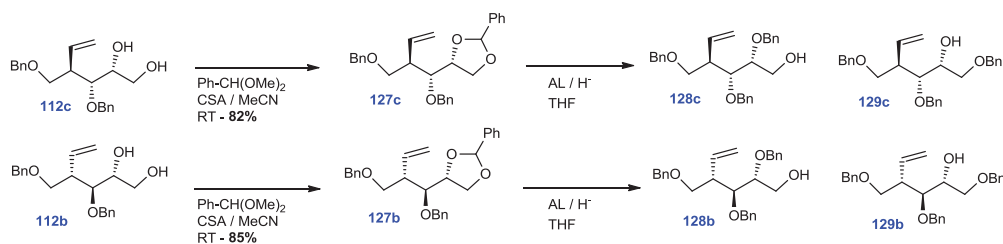


Schéma 61 : Formation et déprotection sélective du benzylidène

Une fois les diols-1,2 obtenus, le but est de protéger l'hydroxyle secondaire tout en libérant l'hydroxyle primaire pour une oxydation en acide carboxylique. Pour utiliser le minimum d'étapes de synthèses possibles, nous avons émis l'hypothèse qu'une déprotection sélective de benzylidène pouvait faire l'affaire. Cette déprotection sélective rejette le benzyle sur l'un ou l'autre des deux

hydroxyles et s'entreprind grâce à la collaboration d'un hydrure et d'un acide de Lewis (Schéma 61). Plusieurs systèmes sont utilisés dans la littérature :

- Le DIBALH est le plus connu capable de jouer à la fois le rôle d'hydrure et d'acide de Lewis^[194] ;
- La combinaison de LiAlH₄ comme hydrure et d'AlCl₃ comme acide de Lewis^[195] ;
- La combinaison d'un hydrure de bore (**NaBH₃CN**, **BH₃**, **BH₃.NMe₃**) et d'un hydrure (**AlCl₃**, **Bu₂BOTf**, **HCl**) décrit surtout sur des systèmes cycliques (de type carbohydrates) et qui est très performants pour contrôler la sélectivité du benzyle résiduel sur l'hydroxyle primaire ou secondaire selon les conditions employées^[195-196]. Ces systèmes sont également utilisés sur des composés acycliques mais avec des sélectivités généralement moins bonnes^[197].

D.I.2. Conditions utilisées et résultats obtenus

Au moment où nous avons envisagé cette déprotection sélective de benzylidène, nous n'avions que les composés **112b** et **112c** isolés à partir des ouvertures stéréosélectives d'époxydes. Nous avons utilisé les différentes approches d'ouverture évoquées plus haut.

Composés	Réactifs	Equivalent H'/AL	Solvant	Température	Sélectivité (128/129/127)
b	DIBALH	excès	DCM	0°C to RT	26/36/25
c	DIBALH	excès	DCM	0°C to reflux	35/29/24
b	LAH/AlCl ₃	4,8/4,1	Et ₂ O/DCM	RT to reflux	12/25/45
c	LAH/AlCl ₃	4,7/4,0	Et ₂ O/DCM	RT to reflux	22/64/8
b	Et ₃ SiH/Bu ₂ BOTf	Excès/excès	DCM	RT to reflux	NR
b	BH ₃ /Bu ₂ BOTf	10/1,1	DCM	0°C	Hydroboration
c	NaBH ₃ CN/Bu ₂ BOTf	4,0/1,1	THF	0°C to reflux	18/20/43
c	BH ₃ .NMe ₃ /Bu ₂ BOTf	5,0/1,1	THF	0°C	20/0/56

Tableau 10 : Résultats des réactions de déprotections sélectives effectuées

Les conditions employées en présence d'un acide de Lewis différent de Bu₂BOTf ont donné des sélectivités assez aléatoires avec des pourcentages de produit attendu plutôt faible (35% pour le

meilleur protocole). La matière convertie en **129** (1-OBn) est totalement perdue, car elle est impossible à récupérer. En présence de Bu₂BOTf, nous avons remarqué une augmentation significative de la sélectivité et des produits présentant le benzyle résiduel sur l'hydroxyle secondaire comme attendu. Malheureusement, la présence d'hydrure de bore (BH₃) semble hydroborer la double liaison, tandis que le complexe de borane triméthylamine semble beaucoup moins réactif, même si la sélectivité est plus encourageante. Cette approche est abandonnée car nous avons jugé qu'une méthodologie moins élégante en trois étapes mais plus directe a donné de meilleurs résultats.

D.II. Essai d'oxydation sélective de l'hydroxyle primaire du diol en acide carboxylique



Schéma 62 : Réaction d'oxydation ciblée montrant les fonctions fragiles

Comme nous nous dirigeons vers l'acide carboxylique nous avons essayé tout de même une approche d'oxydation directement à partir du diol-1,2 ce qui pourrait éventuellement faire économiser une ou deux étapes de synthèse (Schéma 62). Cette approche, à ma connaissance, n'est pas très bien connue à partir d'un diol-1,2 présentant deux hydroxyles limitrophes^[198]. L'ensemble de mes requêtes sur les bases de données (Reaxys, Sci Finder) est à la fois trop vague apportant un flux de littérature ou trop précise limitant la littérature aux seules réactions effectuant l'opération par des méthodologies de protection/déprotection/oxydation.

Pour effectuer quelques essais, nous choisissons quelques oxydants susceptibles d'être assez fort pour l'oxydation de l'alcool primaire en acide carboxylique et assez doux pour ne pas oxyder l'alcool secondaire et la double liaison. Alors que le PDC ne donne aucune conversion, le BAIB possède de l'iode provoquant une coupure oxydante rapide du diol-1,2. Le deuxième protocole utilisant de l'eau de javel induit l'oxydation de la double liaison. L'acide trichloroisocyanurique provoque, quant-à lui, l'ajout de HCl sur la double liaison. En présence d'un scavenger de double liaison, aucune réaction n'a été observée dans les mêmes conditions (Schéma 63).

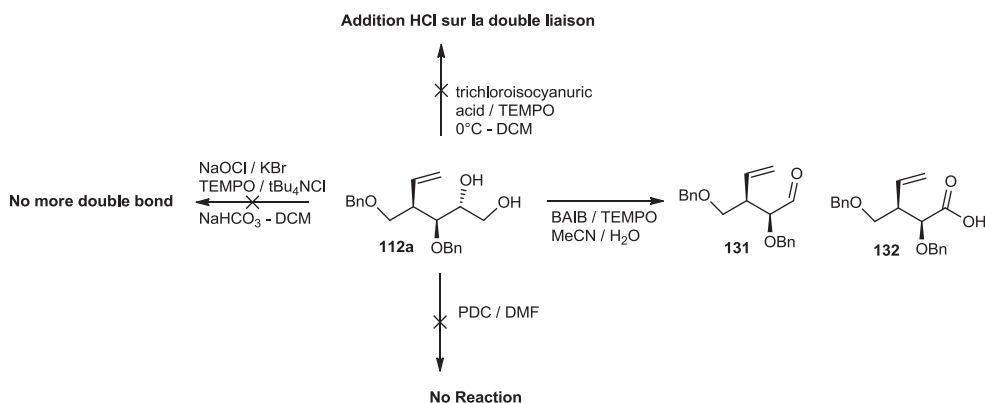


Schéma 63 : Protocole mis en oeuvre pour oxyder le diol-1,2 en acide α -hydroxycarboxylique

Suite aux résultats décevants obtenus et à l'échec des recherches de littérature spécialisée nous avons décidé de nous concentrer sur une approche moins directe présentant moins de risque.

D.III. Libération de la réactivité de l'hydroxyle primaire par protection et déprotection sélective

D.III.1. Cas du (2R,3R,4R)-3-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-ene-1,2-diol

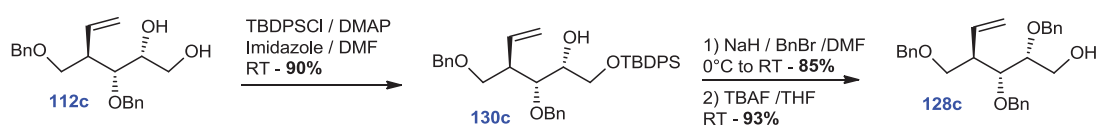


Schéma 64 : Obtention de l'alcool primaire

Avec le composé **112c**, les trois étapes se passent sans problème apparent et l'alcool primaire peut être obtenu à partir du diol-1,2 avec un rendement global de 71%^[199]. Ces manipulations au contraire de la déprotection sélective de benzylidène ne nécessitent aucune optimisation (Schéma 64). De plus, ce chemin est plus adapté aux grandes proportions mais connaît ces limites lorsqu'il va être appliqué sur les 3 autres diastéréoisomères. En effet, nous allons apprendre à nos dépens que la réactivité peut varier d'un diastéréoisomère à l'autre.

Lorsque nous essayons de benzyler l'hydroxyle secondaire en présence de NaH, nous remarquons une réactivité très basse. Laisser la réaction plusieurs heures à température ambiante provoque une déprotection du TBDPS, et la protection anarchique des hydroxyles par des benzyles. Une grande quantité de matériel est perdue et le rendement n'excède pas les 30% en produit attendu. Plusieurs stratégies ont été essayées sans succès, comme ajouter la base en plusieurs fractions, en présence ou absence de TBAI, remplacement du DMF par du THF. A chaque fois la réaction semble plus lente qu'avec **112c** et beaucoup moins sélective sur l'hydroxyle secondaire.

D.III.2. Cas des trois autres diastéréoisomères et de l'azido

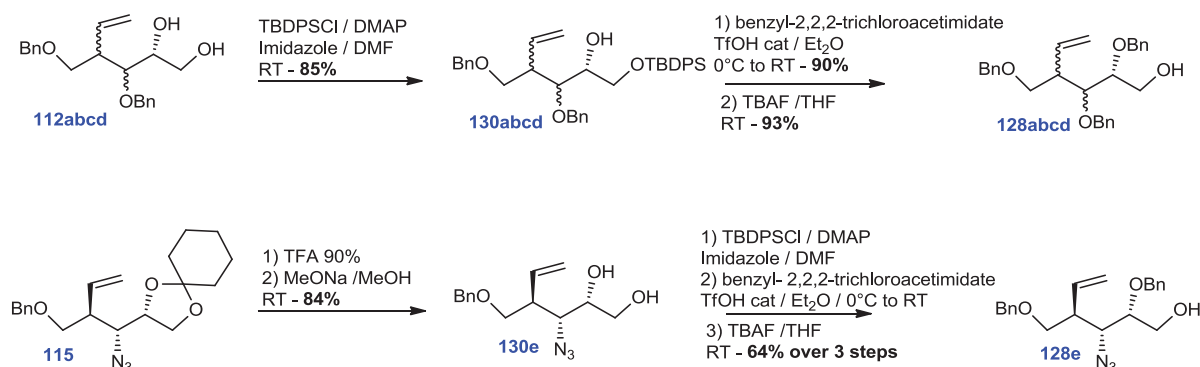


Schéma 65 : Chemin réactionnel final pour la libération de l'hydroxyle primaire des composés

Pour éviter le problème de protection de l'hydroxyle secondaire par un benzyle, nous choisissons d'effectuer celle-ci en milieu acide^[200]. En effet, cette protection est catalysée par de l'acide triflique et permet de protéger des hydroxyles possédant des fonctions fragiles en milieu basique ou des hydroxyles non accessibles facilement. Le réactif 2,2,2-trichloroacétimide de benzyle peut être formé en une seule étape à partir du trichloroacétonitrile et de l'alcool benzylique^[201]. Il est également possible de former le 2,2,2-trichloroacétimide de paraméthoxybenzyle et une grande diversité de groupement protecteur pour hydroxyle dans des conditions très douces. C'est une méthode couramment utilisée en synthèse totale pour protéger des hydroxyles difficilement accessibles^[202]. Dans notre cas, cela nous permet d'obtenir les alcools primaires des 3 autres diastéréoisomères manquant avec des rendements de 80% sur trois étapes. De plus, ce protocole est également applicable sur le dernier diastéréoisomère permettant de valider le chemin synthétique pour l'ensemble des 4 composés (Schéma 65).

Il est possible d'ajouter des groupements protecteurs orthogonaux aux benzyles présents en position 5' et sur l'amine. Le fait d'avoir par exemple des PMB en position 2' et 3' pourraient être un bon choix pour la suite et notamment lors des transformations fonctionnels du composé une fois le bicyclo[3,1,0]hexane formé. Pour conclure, il est nécessaire de mentionner que libérer la réactivité de l'hydroxyle primaire n'a pas été un processus évident. La généralisation sur l'ensemble des composés a été un avancement considérable dans la synthèse totale des précurseurs acycliques en réglant le second point épineux.

E. Oxydation de l'alcool primaire obtenu et conversion des acides carboxyliques en amide

E.I. Bibliographie

E.I.1. Méthode traditionnelle du PDC dans le DMF humide

L'une des méthodes de choix pour l'oxydation d'un alcool primaire en acide carboxylique en chimie organique de synthèse, est souvent le pyridinium dichromate (PDC) dans le DMF humide. Il s'agit de conditions plutôt douces. Elles sont employées sur des substrats divers et variés. L'important est que le réactif n'est pas assez puissant pour agir sur une double liaison, tel que pourrait le faire l'eau de javel ou l'ozone. De plus, la méthode est utilisée dans des synthèses totales de produit naturel telles que la (-)-Spongidepsin du groupe de Chandrasekhar, **131**→**132**^[203] et du groupe de Ghosh^[204], ou la synthèse de (+)-Amphidonolide K de Williams et *coll.*, **135**→**136**^[205], et la synthèse de macrocycle dissymétrique, **133**→**134**^[206]. C'est un réactif correspondant parfaitement à l'oxydation de produits acycliques chiraux à fortes valeurs ajoutées, puisque le centre en α de l'alcool primaire n'est pas modifié lors de l'oxydation. La présence de l'eau joue un rôle lors de la seconde oxydation. Le PDC est compatible avec une multitude de fonction : alcène^[207] (**137**→**138**), alcyne^[208] (**139**→**140**), iodure vinylique. Les rendements présentés sont plutôt correctes, compris entre 60% et 80%, sans être extraordinaire (Schéma 66).

En effet, ceci traduit le fait qu'il est difficile de purifier les bruts réactionnels comprenant des sels de chrome. Il arrive que ces sels continuent à parasiter le produit issu d'une filtration sur célite et d'une purification sur colonne. Ce résultat se traduit par un arrondissement des massifs RMN du produit purifié donnant un spectre de mauvaise qualité.

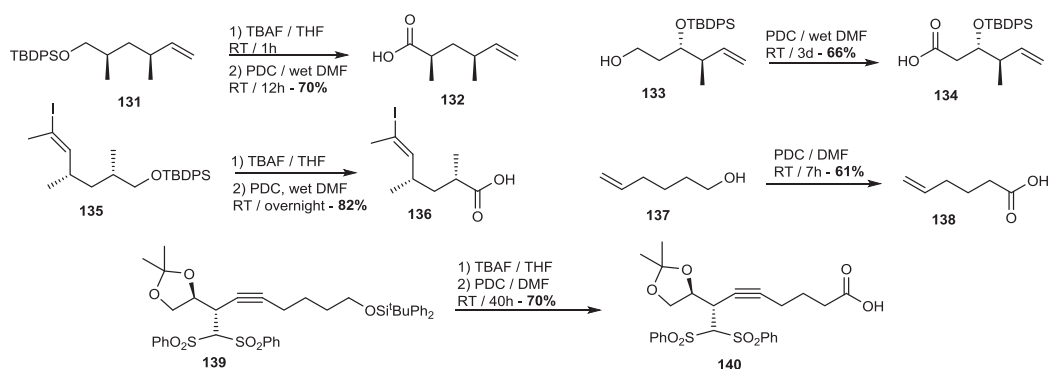


Schéma 66 : Oxydation d'alcool primaire à l'aide du PDC

E.1.2. Oxydation en deux temps dont la 2^{ème} est l'oxydation de Pinnick

La deuxième méthode couramment utilisée est une oxydation en deux étapes passant par un aldéhyde intermédiaire. L'alcool primaire est converti en aldéhyde à l'aide d'une réaction de Swern, de Dess-Martin ou à l'aide de PCC. Une fois le traitement effectué, l'aldéhyde est remis en réaction dans les conditions de Pinnick pour oxyder d'un degré supplémentaire afin d'obtenir l'acide carboxylique correspondant.

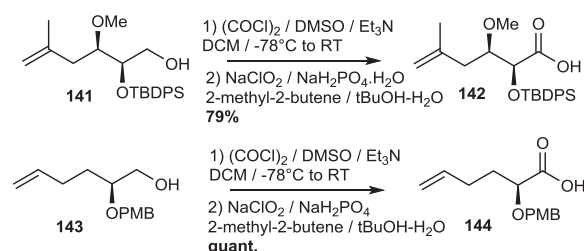


Schéma 67 : Oxydation d'alcool primaire à l'aide de la réaction de Swern et Pinnick

Le réactif oxydant est le chlorite de sodium (NaClO₂) et l'utilisation de 2-méthylbut-2-ène permet d'éviter la suroxydation du substrat par un oxydant plus fort formé en cours de réaction l'acide hypochloreux (HOCl) (Schéma 67). L'utilisation de ce scavenger permet l'application de la réaction sur une large gamme de produits tout en protégeant les doubles liaisons, **141**→**142**^[209], époxydes, cétones α,β insaturés^[210], ester^[211], halogénures. De plus, le centre en α du carbonyle n'est pas touché lors de la réaction lui donnant une grande utilité dans la recherche de synthèse totale asymétrique, **143**→**144**^[212]. Le seul défaut de cette réaction est qu'elle nécessite deux étapes distinctes et que les aldéhydes sont connus pour ne pas être des intermédiaires de synthèse très stables.

E.1.3. Oxydation à l'aide d'une combinaison BAIB et TEMPO en condition aqueuse

Il existe énormément de protocole d'oxydation utilisant comme agent catalytique le (2,2,6,6)-tetramethylpiperidin-1-yl)oxidanyl plus connu sous le nom de TEMPO. Plusieurs variantes existent avec l'eau de javel (NaOCl) ou avec un composé iodé hypervalent PhI(OAc)₂ (BAIB)^[198a]. Utilisé dans les conditions de Widlanski, **148**→**149**^[213], ces protocoles d'oxydation sont très connus pour l'oxydation directe d'un alcool primaire en acide carboxylique en présence de 2,2 équivalents de BAIB et d'un excès d'eau distillée (Schéma 68). De plus, comme décrit dans les années 2000, il donne de très bonnes conversions sur l'hydroxyle 5' des nucléosides. En présence d'un 1,1 équivalent de BAIB, il est aussi possible de s'arrêter à l'état intermédiaire aldéhyde^[169]. Ce protocole est assez remarquable, car il s'agit d'un des seuls se passant totalement en phase organique et sans aide de sels inorganiques. De plus, les produits secondaires de la réaction sont seulement l'acide acétique et l'iodobenzène^[214].

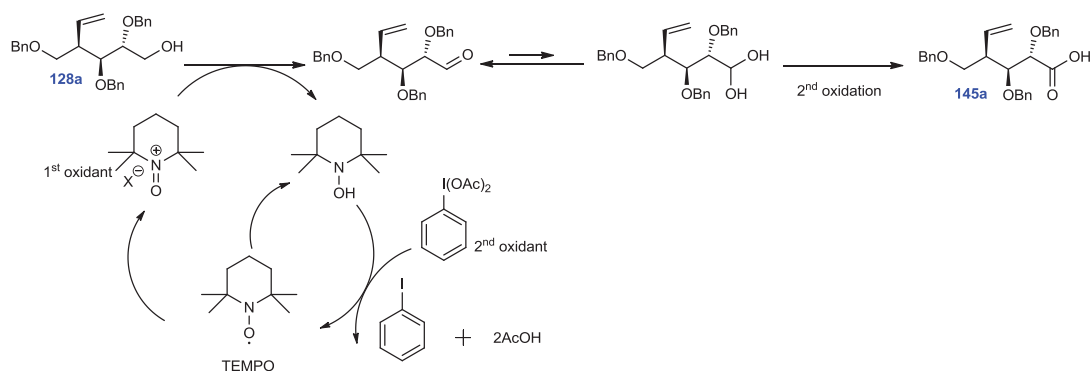


Schéma 68 : Mécanisme d'oxydation par le système BAIB/TEMPO

Dans le protocole d'oxydation (Schéma 68), BAIB n'oxyde pas directement le TEMPO sous sa forme radicalaire. En effet, la première étape est une dismutation du TEMPO catalysée par l'acide acétique en un sel oxoammonium primaire puis une hydroxylamine. C'est cette dernière, qui est réoxydée par le BAIB en TEMPO. Selon la théorie, le premier équivalent d'acide acétique nécessaire à l'oxydation du TEMPO est formé par échange de ligand entre BAIB et l'alcool.

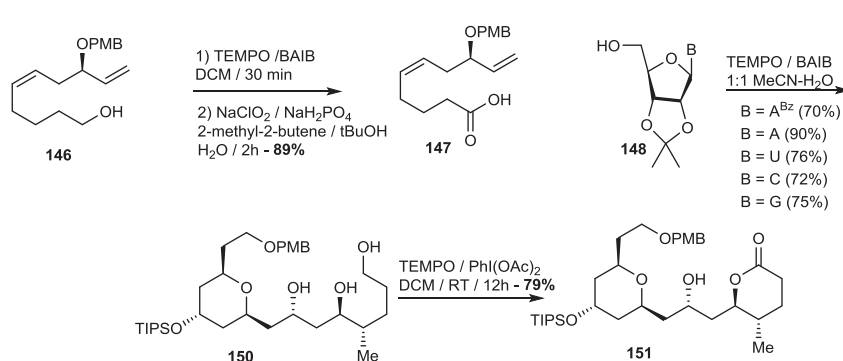


Schéma 69 : Oxydation par le tandem BAIB / TEMPO

Ce système d'oxydation montre un grand potentiel en synthèse totale dans la mesure où il permet de faire en une seule étape une oxydation qui était fait auparavant en deux étapes, sans utiliser les moindres sels inorganiques (Schéma 69). De plus, la sélectivité est concentrée sur les hydroxyles primaires ainsi TEMPO / BAIB est-il un très bon réactif pour la conversion de 1,4-diols et 1,5-diols en lactones **150**→**151**^[215].

E.II. Oxydation de l'alcool primaire en acide carboxylique

E.II.1. Oxydation de l'alcool primaire à l'aide du PDC

Lorsque nous utilisons le PDC pour oxyder les composés, les résultats obtenus sont très mauvais. Dans la majorité des cas, le rendement est très insuffisant ($\leq 60\%$), et les produits, isolés par colonne chromatographique, montrent des spectres RMN de mauvaise qualité. Ceci provient du fait que même après une filtration sur célite et une colonne chromatographique, les produits isolés contiennent encore des sels de chrome. Ces sels présents en petite quantité perturbent le champ magnétique lors des RMN, ayant pour résultat des massifs arrondis dont les multiplicités sont inexploitable (Figure 40).

Après quelques essais d'améliorations, nous en concluons que le traitement n'est pas adapté. Des sels de chrome perturbent le produit (supposé pur) obtenu. De plus, il est impossible de savoir réellement le rendement obtenu dans la mesure où ces sels ne se quantifient pas vraiment en RMN. Cette méthode est abandonnée et nous choisissons d'utiliser une autre stratégie parmi les deux théories d'oxydation douce développées ci-dessus.

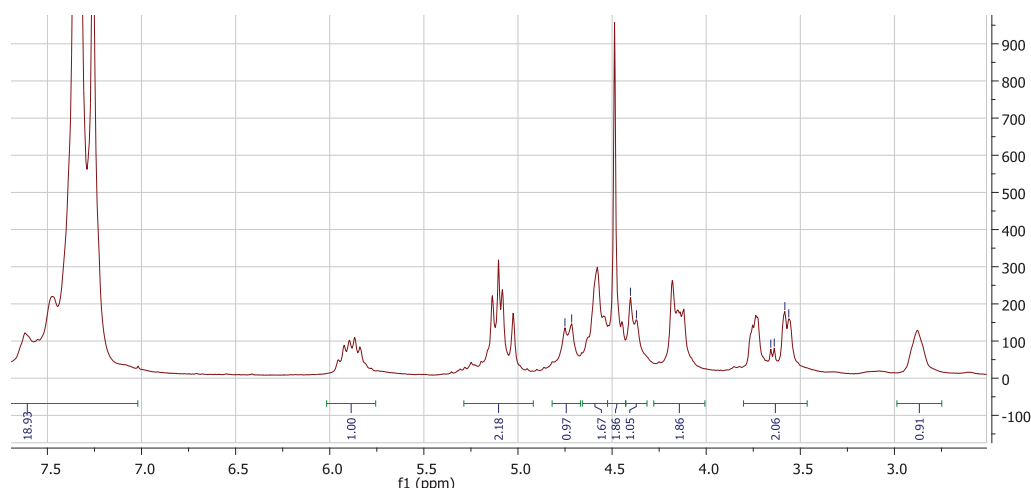


Figure 40 : Spectre RMN obtenu après une oxydation au PDC (série c)

E.II.2. Oxydation de l'alcool primaire à l'aide d'un mélange BAIB/TEMPO

Par conséquent, après les mauvais résultats obtenus avec le PDC, nous appliquons le protocole de Widlanski et coll. sur les 5 alcools primaires **128abcde** obtenus. La réaction est rapide (3 heures) dans un solvant aqueux avec un traitement très classique (hydrolyse acide + extraction + colonne chromatographique). Le rendement est systématiquement au dessus de 60% et les spectres RMN élégants, prouvant la pureté relative du produit final (Tableau 11).

Réactif	128a	128b	128c	128d	128e (N ₃)
Rendement	71%	64%	68%	62%	81%

Tableau 11 : Rendement des oxydations par BAIB / TEMPO en fonction du composé

La différence entre les deux spectres RMN est frappante puisque dans seulement un des deux cas la multiplicité est exploitable (Figure 39 et 40). Cette différence confirme qu'à l'état purifié l'acide carboxylique à l'aide du PDC est toujours fortement complexé avec des sels de chrome. Nous n'avons pas effectué le protocole en deux étapes passant par des réactions de Swern et de Pinnick. Il pourrait être intéressant de regarder si le rendement obtenu à l'aide de cette méthode est meilleur ou moins bon que celui du protocole de Widlanski.

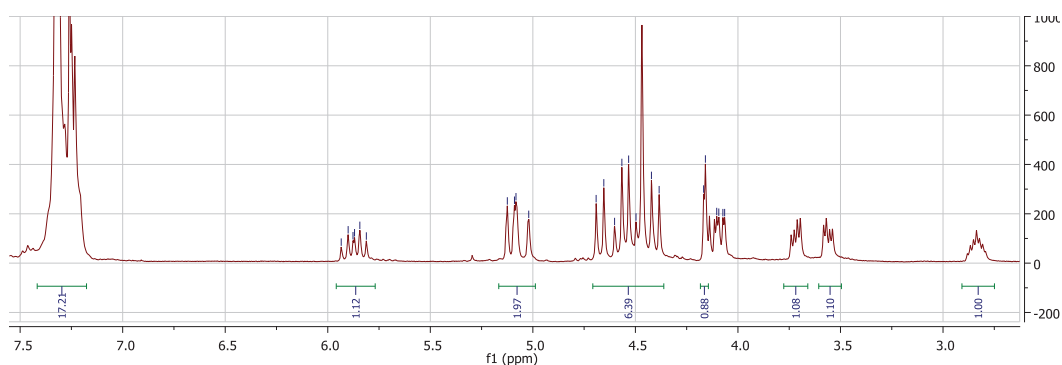


Figure 41 : RMN ¹H de l'acide carboxylique (série c)

E.III. Formation de l'amide tertiaire dibenzylé à partir de l'acide carboxylique

Une fois l'acide carboxylique isolé et caractérisé, le convertir en amide tertiaire dibenzylé n'a pas été le point le plus compliqué de la synthèse. En effet, la conversion d'un acide carboxylique en son amide correspondante est connue depuis bien des décennies. Il existe quantité d'espèces différentes utilisées pour former l'ester actif de l'acide carboxylique (HATU/HBTU en présence de la base de Hunig, HOBt en présence d'EDCI) en phase liquide. L'utilisation de ces espèces est primordiale pour accélérer la réaction transformant l'acide en ester actif et aussi pour éviter l'épimérisation des centres asymétriques des peptides ou des substrats chiraux.

Dans la chimie organique classique, le protocole mis en œuvre pour former l'amide à partir de l'acide carboxylique utilise généralement le HOBt en combinaison avec un carbodiimide (DCC, EDCI, DIC). Le fait d'utiliser une amine secondaire, pas très nucléophile fait un peu baisser le rendement. Pour garder de bonne conversion, il est important d'utiliser une amine pure à 99% et un EDCI dont le flacon a été fraîchement ouvert (Tableau 12).

Composés	147a	147b	147c	147d	147e (N ₃)
Rendement	91%	81%	75%	71%	52%

Tableau 12 : Conversion de l'acide carboxylique en amide tertiaire dibenzylé

F. Tableau récapitulatif des 5 amides diastéréoisomères synthétisés et rendement global

Nous pouvons faire un tableau récapitulatif pour l'ensemble des précurseurs de type amide tertiaire dibenzylé synthétisé avec le rendement global de la synthèse sur 10 ou 12 étapes selon les composés. Il est possible également de citer les rendements à partir de **73ab** car la confection de **73** est clairement la clé et le paramètre limitant de la synthèse. Malgré les 4 stratégies essayées, nous n'avons toujours pas trouvé une synthèse appropriée des composés **73**. Le rendement est plus grand pour la série **a** car les réactions ont été lancées en grande quantité sur l'échelle du gramme ce qui permet de minimiser les pertes de matières dues au traitement/colonne/solvant (DMF) et avoir des notions plus précises des rendements subsidiaires (Schéma 70).

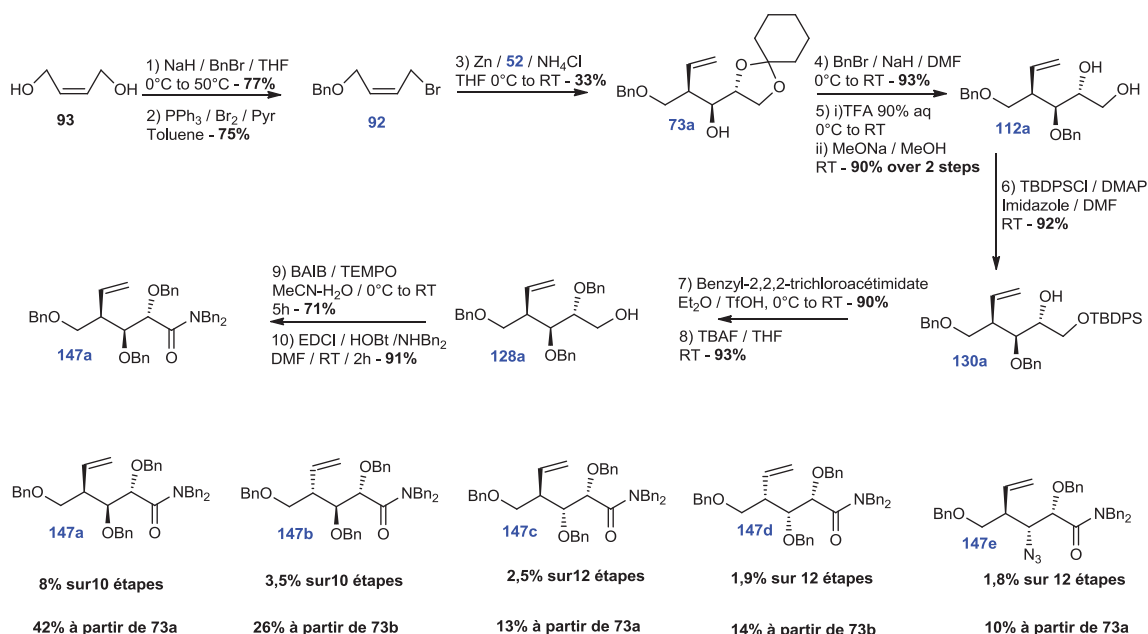


Schéma 70 : Bilan de la synthèse totale des précurseurs de Kulinkovich en série amide tertiaire dibenzylé

G. Méthode pour obtenir les cyanohydrines ciblées

G.I. Analyse rétro-synthétique pour la formation de cyanohydrines à hautes valeurs ajoutées

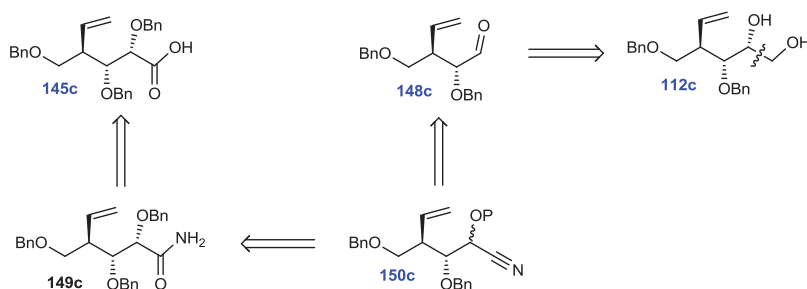


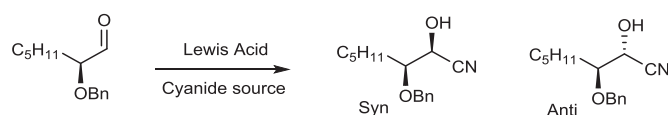
Schéma 71 : Rétro-synthèses envisagées pour la cyanohydrine

Après avoir mis au point des synthèses efficaces de différents amides tertiaires dibenzylés, nous nous sommes concentrés sur la synthèse de cyanohydrines. En effet, le but de cette partie est l'obtention de cyanohydrines à partir d'intermédiaires de la synthèse précédentes. Deux pistes intéressantes sont à considérer : la première que la cyanohydrine peut être formée par addition de cyanure sur l'aldéhyde **148** lui-même provenant du diol-1,2 **112** déjà isolé ci-dessus (Schéma 71). La deuxième est une déshydratation d'un amide R-NH₂ libre **149** provenant de l'acide carboxylique **145**.

A partir de l'acide carboxylique, la stéréochimie est préservée et l'ensemble des trois centres asymétriques sont formés et connus. Lorsque nous effectuons l'ajout de cyanure sur l'aldéhyde, d'un point de vu synthétique, deux composés peuvent se former de configuration « Syn/anti ». Il est possible de fortement favoriser l'un des deux en passant par un état intermédiaire de Felkin chélatant à l'aide d'acide de Lewis.

G.II. A partir d'addition de cyanure sur un aldéhyde

Les cyanohydrines sont des intermédiaires synthétiques efficaces pour la confection d'une variété de composés. La formation énantiosélective de cyanohydrines à partir d'aldéhydes achiraux a été très étudiée par la communauté chimique. Depuis une quinzaine d'année, les chimistes s'intéressent à l'obtention de très bonne diastéréosélectivité à partir d'aldéhydes chiraux. Afin de mieux la contrôler, les chimistes se sont penchés sur l'utilisation d'acide de Lewis pour complexer l'aldéhyde. L'ajout de TMS-CN sur un aldéhyde est souvent accompagné de l'utilisation d'un complexe. Son rôle est la complexation à la fois du carbonyle et d'une autre fonction en α du carbonyle (comme un hydroxyle protégé) permettant le passage par un état intermédiaire de Felkin-Cram (état intermédiaire de Felkin chélatant) augmentant grandement la stéréosélectivité.



entrée	Lewis Acid (éq)	CN ⁻ source (éq)	Température (time(h))	% yield (Syn/anti)
1		TMSCN (1,1 éq)	-78°C (1)	50 (1,5/1)
2	TiCl ₄ (1 éq)	TMSCN (1,1 éq)	-78°C (4)	70 (4/1)
3	TiCl ₄ (1 éq)	TMSCN (1,1 éq)	-78°C (4)	40 (6/1)
4	SnCl ₄ (1 éq)	Et ₄ NCN (1,1 éq)	-78°C (2)	75 (6/1)
5	MgBr ₂ .OEt ₂ (1 éq)	TMSCN (1,1 éq)	0°C (1)	85 (6/1)
6	MgBr ₂ .OEt ₂ (1 éq)	Et ₄ NCN (1,1 éq)	-78°C (1)	95 (3/1)
7	MgBr₂.OEt₂ (2,5 éq)	TMSCN (1,1 éq)	0°C (1)	95 (9/1)
8	MgBr₂.OEt₂ (5 éq)	TMSCN (1,2 éq)	0°C (1)	85 (9/1)

Tableau 13 : Diastéréosélectivité de l'hydrocyanation en présence d'acide de Lewis

Dans l'intégralité des cas ci-dessus, l'utilisation d'un complexe permet d'obtenir une diastéréosélectivité « syn » majoritaire. Dans un souci d'amélioration de la diastéréosélectivité, la congrégation chimique a exploré plusieurs acides de Lewis différents : Eu(fod)₃^[216], SnCl₄, ZnI₂^[217], TiCl₄^[218] et MgBr₂.OEt₂^[219]. Ward et *coll.* étudient la diastéréosélectivité des produits obtenus en fonction de l'acide de Lewis et des conditions opératoires usuelles. Il montre ainsi que sur un substrat possédant un benzyloxy en position α, la meilleure sélectivité, « syn » sélectivité, est obtenue pour une réaction en présence de MgBr₂.OEt₂ (5éq), TMSCN (1,1éq), dans une réaction maintenue à -78°C pendant 1heure. Quelques années plus tard, Oriyama et *coll.* développent une nouvelle approche permettant la formation de cyanohydrines à l'aide d'un acide de Lewis de FeCl₃^[220], suivie l'année suivante d'une méthode permettant l'addition du cyanure et la protection one-pot de l'hydroxyle de la cyanohydrine à l'aide de Fe(OTf)₃^[221]. Le seul point faible des publications d'Oriyama est que l'application de ces protocoles se fait sur des aldéhydes achiraux ne donnant aucune information sur la sélectivité syn/anti de ces mécanismes.

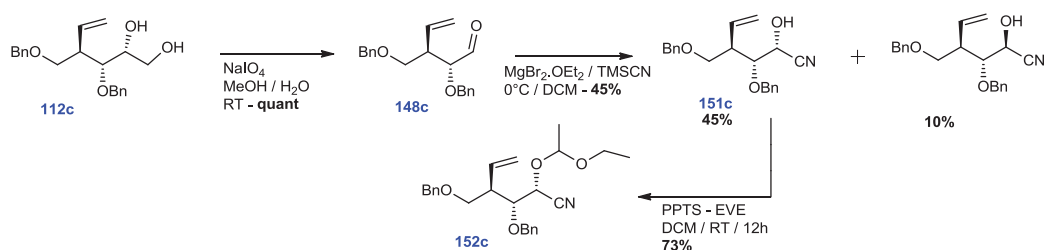


Schéma 72 : Formation de la cyanohydrine par ajout de TMSCN sur un aldéhyde

Après avoir coupé le diol-1,2 quantitativement en condition oxydante, nous obtenons un produit assez proche de ceux qui sont décrits dans les publications. Nous choisissons alors de soumettre l'aldéhyde chiral obtenu aux protocoles one-pot d'Oriyama pour regarder si la réaction donne un ou plusieurs produits. Malheureusement aucun résultat n'est obtenu ce qui nous oriente vers la méthode utilisée par le groupe de Ward et développée ci-dessus (Schéma 72). A -78°C , la conversion est très faible, l'essentiel du réactif est toujours présent en fin de réaction. Pour éviter cela, la température est montée à 0°C et une sélectivité de 5/1 (syn/anti) est obtenue. La réaction ne semble pas très favorable et augmenter le temps de réaction ne fait pas disparaître pour autant le réactif. Après séparation des produits, l'hydroxyle de la cyanohydrine « syn » est protégé à l'aide d'un éthylvinyle éther en milieu acide. Peut-être aurait-il été possible de mettre un benzyle en milieu acide pour former un groupement protecteur plus stable ?

G.III. A partir de la déshydratation d'un amide $R-C(O)-NH_2$

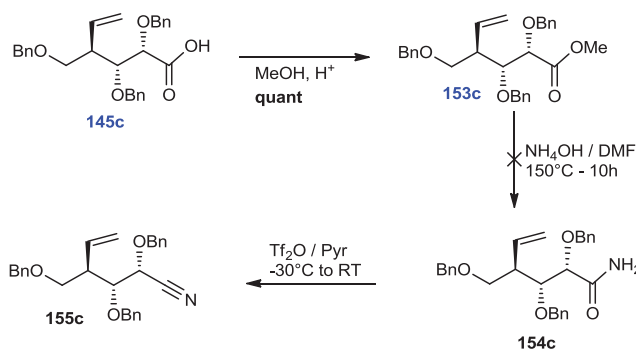


Schéma 73 : Transformation fonctionnelle de l'acide carboxylique en nitrile

La deuxième méthodologie passe par une transformation fonctionnelle d'acide carboxylique en amide primaire. Afin de ne pas avoir besoin d'utiliser de l'ammoniac gazeux, il a été nécessaire d'augmenter l'électrophilie de l'acide carboxylique par conversion en ester méthylique^[222]. Après plusieurs essais de transformation en amide primaire à l'aide de l'ammoniaque aqueux dans le DMF à haute température, nous remarquons qu'aucune conversion n'est observée, et seulement un retour à l'acide carboxylique de départ (Schéma 73).

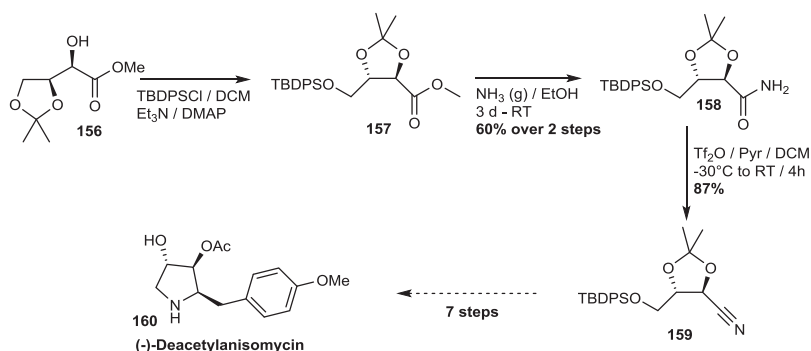


Schéma 74 : Synthèse totale de la (-)-Déacétylanisomycin

Par manque de temps, nous n'avons pas pu explorer une nouvelle méthodologie mais il est évident que le meilleur moyen d'obtenir l'amide serait de faire buller de l'ammoniac gazeux dans une solution de l'ester méthylique ou du chlorure d'acide^[223] utilisé dans la synthèse totale de la (-)-Déacétylanisomycin (Schéma 74). Cette approche permet de garder la stéréochimie introduite à l'aide du chiral pool de départ, et pourrait dans notre cas, donner naissance à 4 ou 5 cyanohydrines à stéréochimie contrôlée. En partant de l'énantiomère du (*R*)-2,3-cyclohexylidène-D-glycéraldéhyde, les 4 dernières sont dorénavant accessibles.

G.IV. Migration de cyclohexylidène

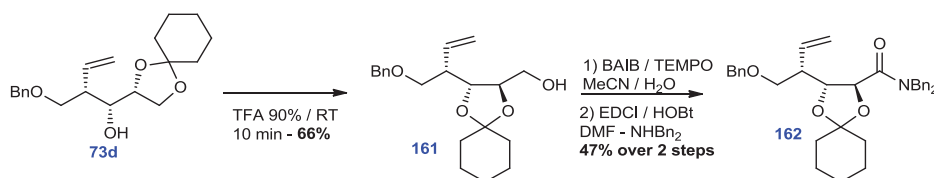


Schéma 75 : Formation d'un nouveau type de précurseur pour la cyclisation en bicyclo[3,1,0]hexane

Après avoir constaté la migration de l'isopropylidène du groupe de Larchevêque (**156**→**157**), nous sommes demandés s'il était possible d'envisager la même migration sur nos composés possédant un cyclohexylidène en position 1 et 2^[223]. Nous avons soumis le composé **73d** à des conditions très acides pendant une courte durée. Le rendement en produit attendu est très bon, proche de 66%, et l'alcool primaire obtenu est converti directement en amide tertiaire dibenzylé. Cette migration est remarquable, puisqu'elle permet de libérer l'hydroxyle primaire en une seule étape. Par contre, elle semble possible uniquement lorsque les hydroxyles en position 2' et 3' sont de stéréochimie « syn » (Echec pour **73a**). Nous obtenons par ce biais un nouveau type de précurseurs pour la cyclisation. La conformation contrainte de la molécule **162**, à première vue, ne devrait pas lui donner un fort potentiel de cyclisation (Schéma 75).

Chapître 3 : Confection du bicyclo[3,1,0]hexane en une seule étape à l'aide d'une étape de Kulinkovich – De Meijere à partir des amides synthétisés

A. Historique de la réaction de Kulinkovich

A.I. *Présentation de la réaction*

La réaction de Kulinkovich fournit un moyen efficace pour accéder à des cyclopropanols, puis vers un large spectre de composés fonctionnalisés saturés ou insaturés. Elle est utilisée, de plus en plus, pour la synthèse de produits naturels. Cette réaction plutôt récente a été découverte par le groupe de Kulinkovich dans les années 90^[224], lorsqu'ils arrivent à convertir un ester méthylique en cyclopropanol dans de très bons rendements et à basse température (-78°C) en présence de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ et d'un excès de bromure d'éthyle magnésium. Très rapidement, Kulinkovich et *coll.* s'aperçoivent que cette réaction peut avoir lieu à 0°C et en présence d'une quantité catalytique de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ tout en préservant de très bons rendements^[225]. Elle trouve un essor important dans la mesure où il existe peu de méthodes permettant l'obtention de cyclopropanols en une étape :

- La réaction de Simmons – Smith, qui permet l'introduction d'un carbène dans une double liaison énolique ;
- Les cyclopropanols peuvent aussi être synthétisés en utilisant la combinaison d'un alcène avec un carbène hydroxy-substitué dans une réaction de type Fisher – Carbène ;
- A partir de métathèse cyclisante d'homoénolates.

A.II. *Mécanisme de formation des cyclopropanols*

Dans le mécanisme de la réaction, le $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ commence par réagir avec deux équivalents de Grignard de manière à former le complexe $\text{TiEt}_2(\text{OiPr})_2$, puis un diéthyl-diisopropoxy-titanacyclopropane instable **A** par β -élimination (Schéma 76). Ce titanacyclopropane est capable de réaliser une insertion 1,2 dans le groupement carbonyle de l'ester pour donner un oxatitanacyclopentane **B**. Cet intermédiaire se réarrange en cétone β -métallée **C** par élimination d'un groupement alcoolate. Le composé **C** subit une insertion 1,2 intramoléculaire (ou addition nucléophile intramoléculaire assistée par un acide de Lewis) provoquant une contraction de cycle faisant apparaître le cyclopropanol résiduel **D**. Il s'agit de l'étape cinétiquement déterminante. Le complexe **D** est un tétraalcoolate de titane qui peut jouer le rôle du $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ de départ et donc réagir avec 2 équivalents

d'organomagnésien pour générer une nouvelle fois un diéthoxytitanacyclopropane, entretenant le cycle catalytique.

Une fois l'hydrolyse acide effectuée, il est possible d'isoler des cyclopropanols dans de très bons rendements. L'utilisation de magnésiens plus substitués mène à des cyclopropanols pouvant être 1,2-disubstitués présentant des « cis stéréochimies » préférentielles^[226]. En conclusion, nous pouvons dire que cette réaction permet la création de liaison C-C à partir d'un ester. Les carbones introduits proviennent du magnésien utilisé.

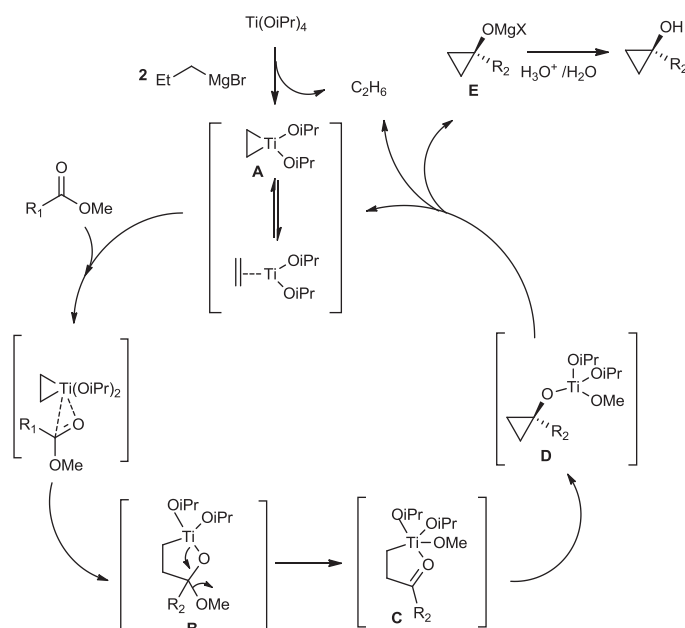


Schéma 76 : Mécanisme de Kulinkovich menant à des cyclopropanols substitués

A.III. Exemple de formation de cyclopropanols pour la synthèse totale de produits naturels

La réaction de Kulinkovich permet l'introduction de carbone ainsi que la création de liaison C-C ce qui est souvent un des objectifs majeurs des chimistes. De plus, l'ouverture du cyclopropanol résulte en la création d'une multitude de fonctionnalités différentes. La réaction est compatible avec des fonctions halogénées, des hydroxyles protégés, et ne semble pas trop souffrir de l'encombrement.

Elle a été utilisée dans un grand nombre de synthèse totale de petites et grandes molécules naturelles depuis 1996. En effet, plusieurs groupes de recherche (notamment celui de Kulinkovich) s'en servent pour ajouter des carbones, créer des liaisons carbone-carbone et avoir un chemin tracé vers des fonctionnalités réactives telles qu'une cétone α,β -insaturée **2**→**3** (Schéma 77)^[227]. Il est également possible de convertir l'alcool en mésylate pour former par ouverture un bromure allylique **11**→**12** à l'aide de $MgBr_2$ ou même d'ouvrir directement le cyclopropanol^[228] avec du N-bromosuccinimide **6**→**7**^[229]. Ainsi, a-t-il été prouvé que la réaction de Kulinkovich peut être largement utilisée en synthèse totale : synthèse totale de la dihydroxyvitamine D_3 ^[230], vasopressine V_2 ^[231], α -

conhydrine^[232], diprionol^[233], (+)-disparlure^[234], et bien d'autres. En effet, une revue rédigée par Bramble et *coll.* relate les principales hydroxycyclopropanation pour la confection de produits naturels^[235] montrant à quel point cette méthode est efficace et applicable sur une très large gamme de substrats.

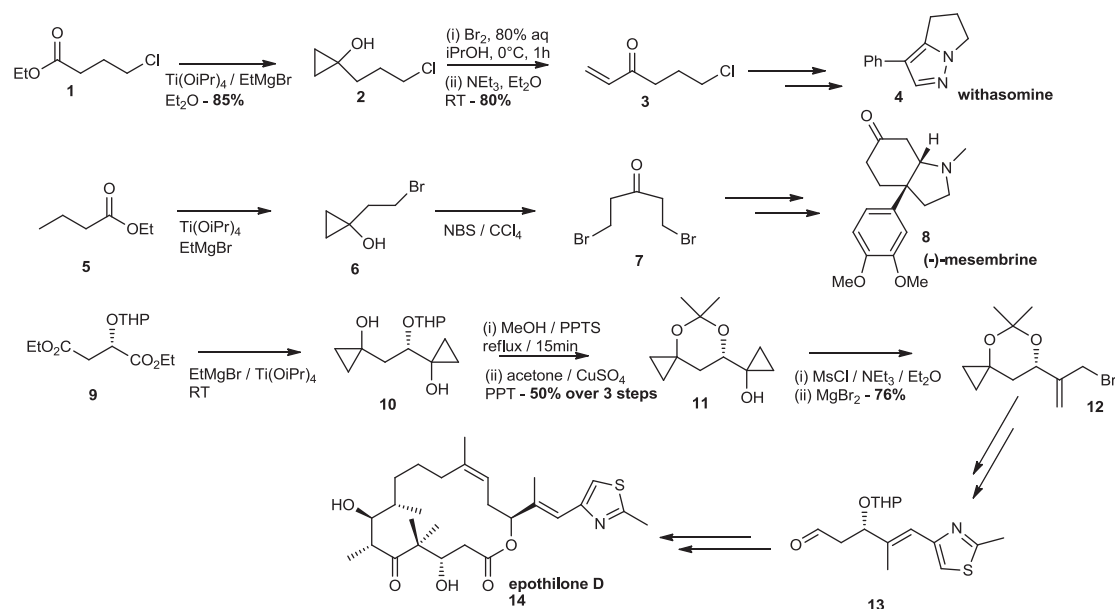


Schéma 77 : Fonctionnalités obtenues à l'aide d'une réaction de Kulinkovich classique

La réactivité du catalyseur de titane est complexe en présence d'un substrat contenant une double liaison. Le titane a tendance à se coordonner préférentiellement (dans sa forme réactive) à la double liaison plutôt qu'au grignard ce qui donne la possibilité de former le cyclopropanol entre deux molécules à fortes valeurs ajoutées. De plus, le magnésien peut également porter des groupements carbonés offrant encore plus d'options. Ces deux observations vont donner encore plus de possibilités aux chimistes et notamment celle de pouvoir adapter la réaction à des cyclisations intramoléculaires que nous étudierons plus attentivement.

A.IV. Propriétés de la réaction de Kulinkovich

A.IV.1. Exemple de formation de cyclopropanols substitués par variation du magnésien

Comme mentionné précédemment, il est possible de former des cyclopropanols substitués possédant des chaînes latérales (Schéma 78). Dès les années 94, le groupe de Corey développe une hydroxycyclopropanation (**15**→**16**) utilisant un catalyseur de titane chiral (le TADDOL) permettant l'obtention d'excès énantiomérique assez exceptionnel (jusqu'à 78%)^[236].

Cette méthodologie, adaptée notamment pour obtenir la majorité des isomères de la brevicomine, représente un des seuls exemples de cyclopropanation en synthèse totale avec des magnésiens substitués autres que EtMgBr ou CyMgBr. Il s'agit d'une augmentation considérable de la portée de la réaction et des cibles cyclopropanoliques possibles (pas seulement les cyclopropanols présentant 2*CH₂ dans le cycle peuvent être synthétisées (Schéma 78)). De plus, des esters très simples tels qu'AcOEt peuvent être employés, et convertient en cyclopropanols.

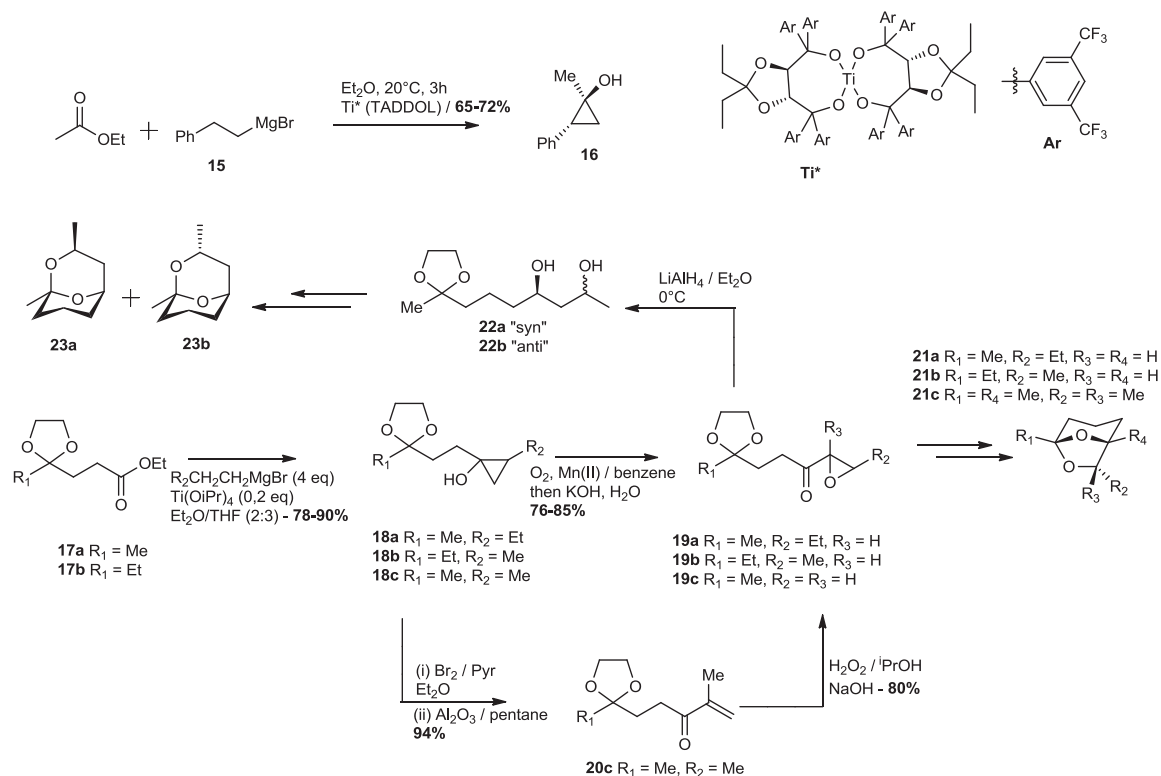


Schéma 78 : Insertion de magnésien lors de la synthèse totale de brevicomine

Lors de l'étude du mécanisme, Kulinkovich et *coll.* ont mis en évidence le passage par un titanacyclopropane. Le groupe de Kulinkovich s'est alors demandé si le catalyseur de titane était capable de former cet intermédiaire «titanacyclopropane» sur un substrat alcénique, préférentiellement par rapport aux magnésiens utilisés. Par conséquent, les chercheurs se sont tounés

vers des nouvelles pistes de recherche pour cette réaction. Des processus bimoléculaires plus intéressants entre deux molécules à fortes valeurs ajoutées sont désormais possibles (Schéma 79). La présence d'un magnésien encombré tel que CyMgBr ou iPrMgBr est tout de même requise pour (ré)générer le catalyseur de titane en fin de cycle catalytique.

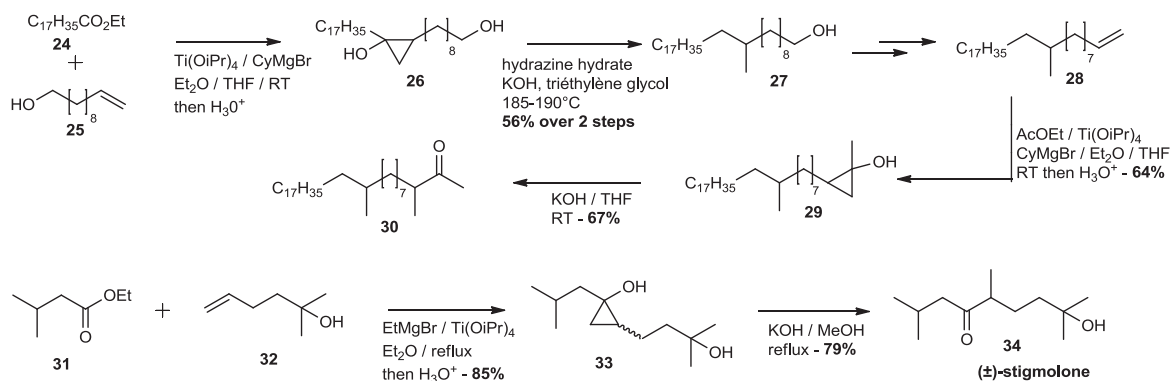


Schéma 79 : Mécanisme de Kulinkovich sur des substrats simples

Par réaction successive de Kulinkovich, de grandes chaînes carbonées peuvent être formées (24→27, 28→30) permettant la synthèse totale de phéromone telle que la stigmolone 32→34^[239] ou le composé 30 (3,11-diméthylnonacosan-2-one)^[240]. Cette réaction est également utilisée dans des synthèses totales plus complexes telle que (+)-spirolaxine^[241] et spirastrellolide A^[242]. Il s'agit également d'un moyen performant de relier plusieurs longs fragments de molécules ensemble (35→36→37, 40→41→42) au même titre que peut l'être une réaction de Wittig-Horner, une métathèse cyclisante ou même un couplage pallado-catalysé (Schéma 80).

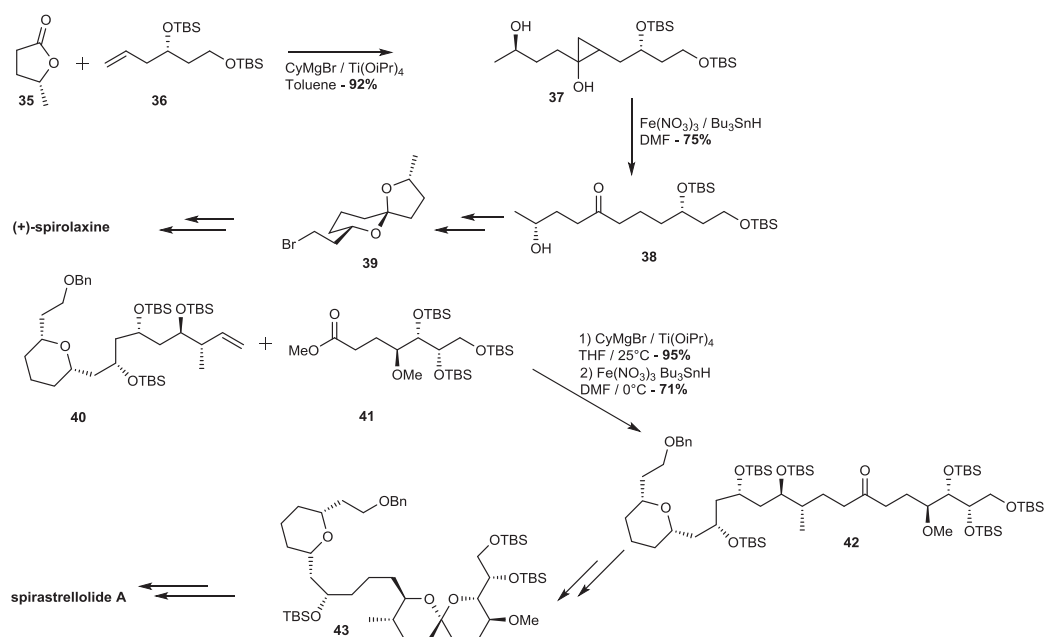


Schéma 80 : Etape clé de Kulinkovich des synthèses totales de la (+)-spirolaxine et spirastrellolide

La diversité de substrats et l'application très simple de cette réaction la rend incontournable pour la fabrication et l'ouverture de cyclopropanols. Il s'agit d'un outil performant pour la création de liaison à partir du carbonyle d'ester en tout genre.

A.IV.3. Kulinkovich sur des amides tertiaires et sur des nitriles

A.IV.3.1. Motif cyclopropylamine

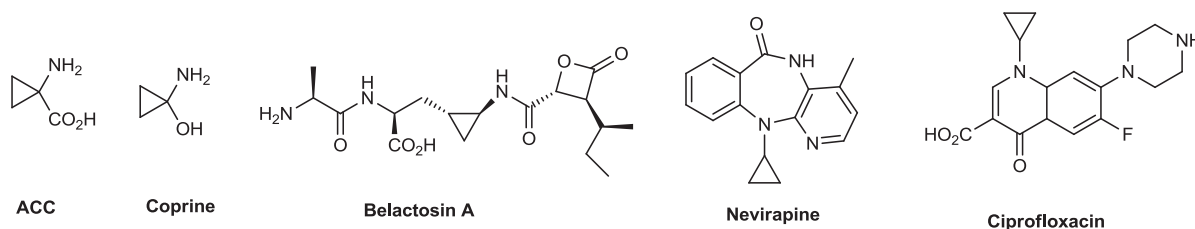


Figure 42 : Exemple de molécules connues contenant le motif cyclopropylamine

Le motif cyclopropylamine est un substituant clé d'une large variété de produits naturels ou non présentant de très bonnes activités biologiques. Parmi, ces composés l'ACC est présent dans chaque plante de la planète comme précurseur de l'hormone responsable de la floraison, la maturation des fruits, la pousse des feuilles et de bien d'autres processus physiologiques^[243]. La belactosine A présente d'extraordinaires activités inhibitrices du protéasome, alors que la diazepine Nevirapine est un médicament pour lutter contre le virus du sida, et la ciprofloxacine un important anti-infectieux commercialisé. Il existe peu de méthodes efficaces pour mettre en place le résidu cyclopropylamine dont la principale a été étudiée par Vilsmeier et *coll.*, donnant accès à des cyclopropylamines bicycliques à partir de 3-chloro-2-dialkylaminocycloalcène^[244]. A la suite de ces études, les motifs cyclopropylamines sont atteints par des stratégies spécifiques dépendant fortement des cibles visées (Figure 42). Il s'agit la plupart du temps de synthèse au cas par cas comme dans la synthèse de la Coprine^[245].

Aucune généralisation de méthode n'existe jusqu'à ce que la réaction de Kulinkovich sur les esters ne soit publiée. Dès 1996, le groupe de De Meijere applique le même processus avec succès sur des amides tertiaires formant des cyclopropylamines dans de très bons rendements et sur une gamme de substrats très large. Il s'agit de la meilleure stratégie pour la formation des cyclopropylamines à ce jour et son utilité a été prouvée dans un grand nombre d'applications^[246].

A.IV.3.2. Réaction de Kulinkovich – De Meijere

A.IV.3.2.a. Mécanisme et application de la réaction à des substrats simples

En effet, lorsque 2,1 eq de EtMgBr et 0,2 eq de Ti(OiPr)₄ sont ajoutés au diméthylacétamide, il est possible de former le 1-diméthylamino-1-méthylcyclopropane avec un rendement inférieur à 30%. Lorsque le catalyseur de titane est utilisé à 1 eq, le rendement augmente significativement (Schéma 81). Par conséquent, le titane ne semble pas être régénéré lors de la réaction forçant l'opérateur à l'utiliser en condition stœchiométrique.

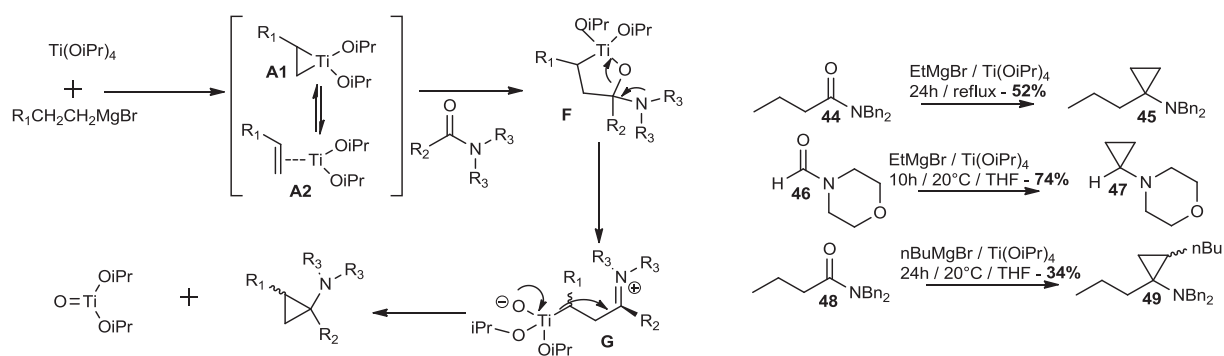


Schéma 81 : Mécanisme de formation des cyclopropylamines

Comme pour les esters, la première étape est la formation du titanacyclopropane **A** par β -élimination d'un intermédiaire dialkyloxodi(propan-2-olato)titanium formé par deux équivalents de magnésiens. Là également, la coordination de l'amide carboxylique et du complexe métallique est suivie d'une insertion 1,2 du groupe carbonyle dans la liaison carbone-titane la moins substituée, ce qui permet la formation d'un oxatitanacyclopentane **F**. Cet intermédiaire se fragmente ensuite, bien aidé par le doublet non liant de l'azote conduisant à la formation du zwitterion **G**. Pour finir, la forte oxophilie du titane pousse l'attaque nucléophile de la dernière liaison C-Ti vers la fonction iminium provoquant la fermeture de la cyclopropylamine et la formation d'une liaison C-C intramoléculaire^[247]. Les faibles diastéréosélectivités observées s'expliquent en partie par la nature acyclique du complexe **G** et les faibles différences d'énergie entre les différents conformères (**48**→**49**).

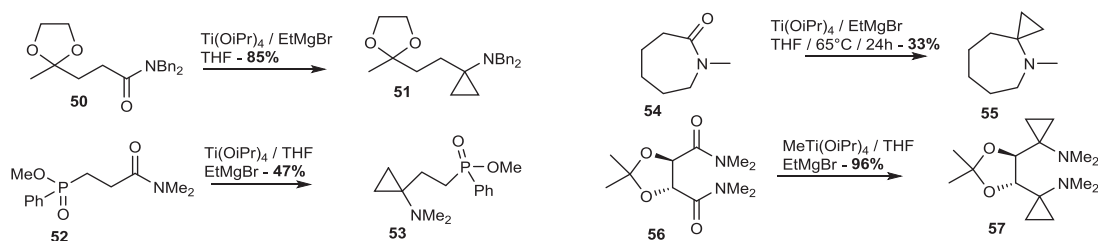


Schéma 82 : Réaction de Kulinkovich - De Meijere sur des substrats améliorés

Cette réaction est appliquée sur une grande variété de composés (amide/magnésien) faisant objet de plusieurs publications et montrant sa compatibilité avec des hydroxyles protégés (**56**→**57**), des cétones protégées (**50**→**51**), des halogènes et même des esters phosphiniques sur l'amide (**52**→**53**) (Schéma 82). Elle est compatible également avec des alcènes, des hydroxyles protégés, au sein du magnésien^[248].

Ainsi, est-il possible de transformer le carbonyle de l'amide en une cyclopropylamine. Le titane ne peut donc pas être employé en condition catalytique car il n'est pas régénéré durant la réaction. En effet, le diisopropyloxytitane issu de la réaction ne peut agir avec autant d'efficacité que le $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$. Il est possible d'ajouter ClSiMe_3 pour reconverter l'oxyde de titane en espèce $\text{Ti}(\text{IV})$ plus soluble, offrant, par conséquent, à la réaction un nombre plus important de cycles catalytiques^[249]. Suite à cette découverte, il a été possible de former des cyclopropylamines chirales à l'aide de catalyseur de titane énantiomériquement pur (**N,N**-dibenzylformamide→**59-62**). La diastéréochimie est plutôt « trans » lorsqu'elle n'est pas contrôlée par un complexe de titane chiral. Le développement de réactions de Kulinkovich – De Meijere catalytiques et asymétriques représentent toujours un enjeu majeur (Schéma 83).

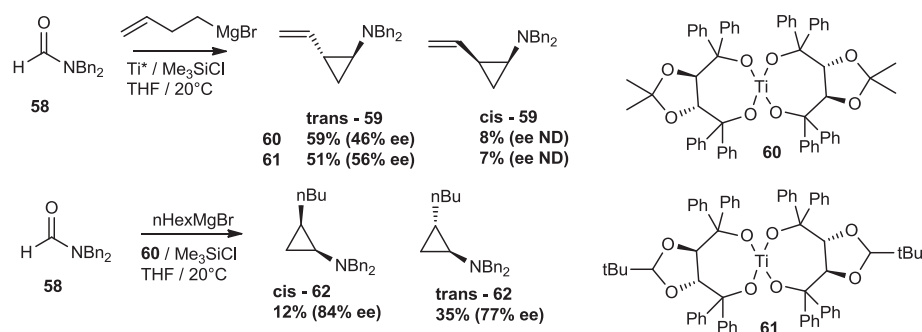


Schéma 83 : Réaction énantiosélective de Kulinkovich - De Meijere

A.IV.3.2.b. Réaction de Kulinkovich – De Meijere sur des substrats oléfiniques

Il a été montré que parallèlement à la réaction avec les esters, le même échange de ligand est également possible avec les oléfines^[250]. Dans ce cas, l'équilibre de la réaction d'échange de ligands est déplacé vers la formation du titanacyclopropane le plus substitué en raison de la volatilité de l'éthylène notamment. Cette remarque observée implique deux conclusions très intéressantes :

lentement du cyclopentylmagnésium à une solution composée d'amide (1 eq), d'oléfine (1,5 eq) et de titane (IV) dans le THF^[252] comme pour **75**→**77** (Schéma 85).

A.IV.3.3. Réaction de Kulinkovich dans les conditions de Bertus – Szymoniak

Dans les années 2000, apparaît une nouvelle méthode spécifique pour former des cyclopropylamines toujours sur la réaction de Kulinkovich. En effet, le groupe de Szymoniak à Reims décrit la formation de cyclopropylamines R-NH₂ libre à partir de nitrile. Le catalyseur utilisé en condition stoechiométrique est toujours du Ti(OiPr)₄ en combinaison avec un acide de Lewis TiCl₄, ou BF₃.OEt₂. En 2003, De Meijere et *coll.* publient des conditions similaires pour la cyclopropanation de benzonitrile (MeTi(OiPr)₃, Et₂Zn, LiOiPr, LiI dans le THF) utilisant un autre acide de Lewis^[253]. Le mécanisme est légèrement différent de celui de Kulinkovich-De Meijere puisque la force motrice de la réaction n'est pas la formation d'oxyde de titane. En effet, aucun oxygène n'intervient dans la réaction.

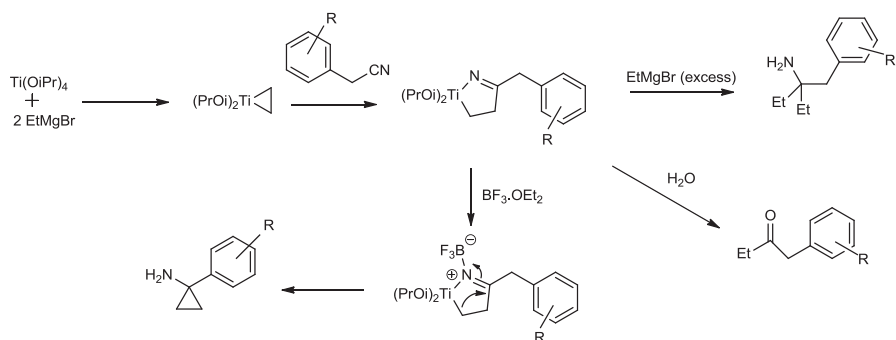


Schéma 86 : Mécanisme de Kulinkovich dans les conditions de Bertus et Szymoniak

En effet, la première étape du mécanisme est toujours la formation de l'entité réactive titanacyclopentane à l'aide des équivalents de magnésiens introduits dans le système (Schéma 86). L'intermédiaire s'insère ensuite dans le nitrile permettant la formation d'un azatitanacycle. La différence avec les mécanismes vus ci-dessus est que cet azatitanacycle nécessite un acide de Lewis fort pour augmenter l'électrophilie de la liaison C-N formant un pseudo iminium qui permet l'insertion-1,2 responsable de la contraction de cycle et de la formation du cyclopropane^[254]. En absence de l'acide de Lewis, la réaction s'oriente vers une double addition de magnésien lorsque celui-ci est utilisé en excès ou l'hydrolyse d'une imine menant à une cétone dans le cas contraire. L'avantage de cette méthode est l'obtention d'une amine dont la nucléophilie de l'azote est directement utilisable^[255] car sous forme R-NH₂ libre.

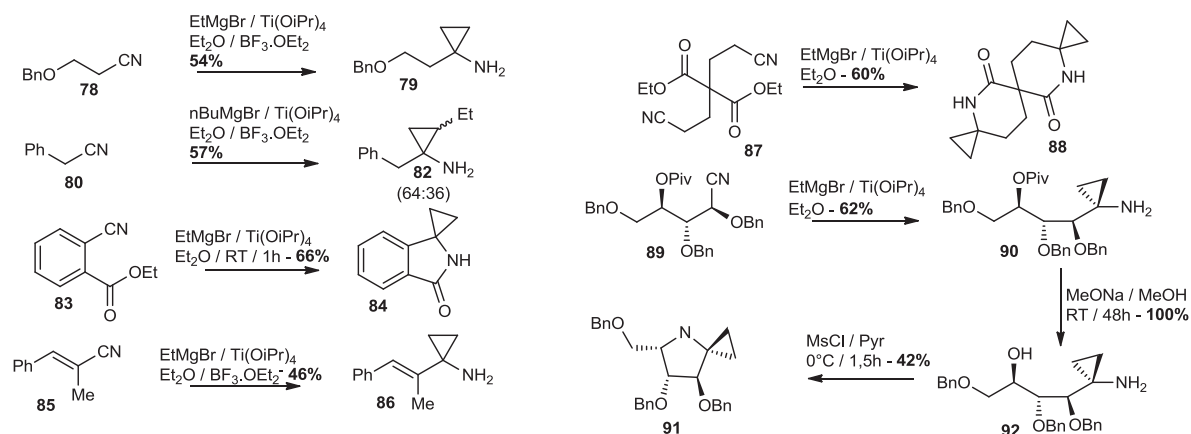


Schéma 87 : Exemple de réactions de Kulinkovich dans les conditions de Bertus - Szymoniak

La réaction comme celle de Kulinkovich – De Meijere est compatible avec des magnésiens qui contiennent des doubles liaisons carbone-carbone^[256]. Il est possible de voir qu'elle est applicable sur un large spectre, compatible avec des alcènes présent dans le nitrile **85**→**86** et sur le magnésien^[255], avec des hydroxyles protégés **78**→**79**^[257], avec des cyanohydrines protégées également **89**→**90**^[258]. Comme précédemment, le contrôle de la diastéréochimie nécessiterait l'utilisation de catalyseur de titane chiral (Schéma 87). De plus, la réaction est plus rapide sur les nitriles que sur un ester (**83**→**84**, **87**→**88**). En effet, la cyclopropylamine est obtenue préférentiellement par rapport au cyclopropanol ce qui provoque des fermentures de cycle à l'aide des doublets nucléophiles non liants de l'azote^[259]. Dans ces cas de fermeture par attaque nucléophile de l'azote, l'ajout de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ n'est pas indispensable.

La construction d'hétérocycle présentant des motifs cyclopropylamines devient alors très facile. A l'aide de l'échange de ligand avec les oléfines, la construction de composés polycycliques présentant une cyclopropylamine s'est grandement améliorée. En effet, cette réaction permet parfois la construction de deux cycles en une seule étape dans sa version intramoléculaire.

A.IV.3.4. Exemples de transformations de cyclopropylamines

La littérature permet de distinguer plusieurs réactivités pour les composés de type cyclopropylamine. Dans la majorité des synthèses la cyclopropylamine est construite et conservée tout au long de la séquence réactionnelle (Bélaosine A)^[260]. Néanmoins, plusieurs exemples existent dans lequel la cyclopropylamine joue un rôle relais et peut être ouverte à chaud en condition acide^[261]. L'immonium formé intervient dans des réactions de substitutions électrophiles aromatiques permettant la fermeture de systèmes polycycliques **93**→**94**. En chauffant il est aussi possible d'obtenir des intermédiaires zwitterioniques (Schéma 88) donnant lieu à la formation d'énamines^[262]. Les cyclopropylamines peuvent aussi réagir en réaction de cycloadditions 1,3-dipolaires **95**→**96**^[263] ou réagir de façon identique à une énamine après chauffage intense **97-98**→**99-100**^[264]. La réactivité de

ces composés restent assez faibles et requièrent souvent des conditions extrêmes prouvant la grande stabilité de cette fonction chimique. Six et *coll.* ont été les précurseurs dans l'étude de la réactivité de ce genre de composé notamment pour la synthèse de produits naturels.

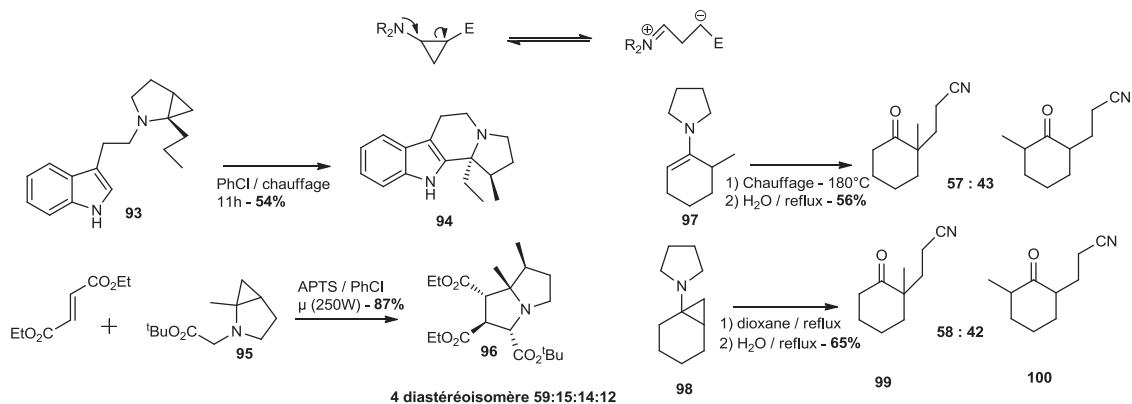


Schéma 88 : Réactivité des cyclopropylamines

B. Réaction de Kulinkovich intramoléculaire

B.I. Conditions de Kulinkovich sur les esters pour la formation de lactones macrocycliques

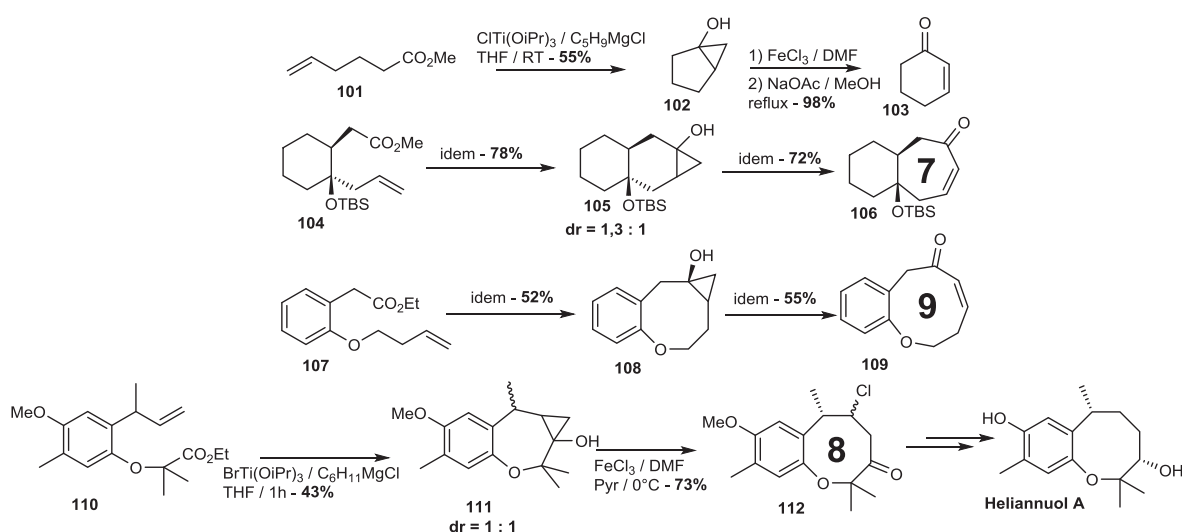


Schéma 89 : Kulinkovich intramoléculaire pour la formation de macrocycle

Le Kulinkovich intramoléculaire, mettant en réaction un alcène et un ester en présence de catalyseur de titane est surtout employé pour la synthèse de cétones macrocycliques (Schéma 89). En effet, le cyclopropanol obtenu est oxydé dans un second temps permettant une extension de cycle d'un carbone supplémentaire. Dans les années 2000, les groupes de Cha et d'Ollivier ont beaucoup travaillé sur le sujet appliquant la méthode de cyclisation et d'oxydation sur une multitude de substrats dans le

but de former des macrocycles (multicarbonés **101**→**102**^[265] ou furanes **107**→**108**^[266]). Il s'agit d'une méthode de choix pour la synthèse de macrocycle allant de 5 à 9 atomes. Cette stratégie est également appliquée à la synthèse de produit naturel **110**→**111** (héliannuol) par Ollivier et *coll.* à Orsay^[267] et d'azabicyclo[3,1,0]hexan-1-ol pour la confection de dihydropyridinones, pipéridinones et pyrrolidinones^[268].

B.II. Kulinkovich – De Meijere intramoléculaire sur les fonctions amides pour la formation de composés bicycliques

Il s'agit de la stratégie de choix pour former des composés bicycliques contenant un motif cyclopropylamine. En effet, les groupes de Cha, Six et De Meijere travaillent depuis de nombreuses années sur cette thématique publiant la cyclisation intramoléculaire de produits en tout genre. Nous pouvons différencier deux types de produits (Schéma 90) :

- Les réactions amenant à la formation de bicyclo[3,1,0]hexane à amines endocycliques **113**→**114** (chimie du groupe de Six). Ceci signifie que l'amine responsable de la réactivité se retrouve à l'intérieur du bicycle ;
- Les réactions amenant à la formation de bicyclo[3,1,0]hexane à amines exocycliques **115**→**116** (chimie du groupe de Cha et De Meijere).

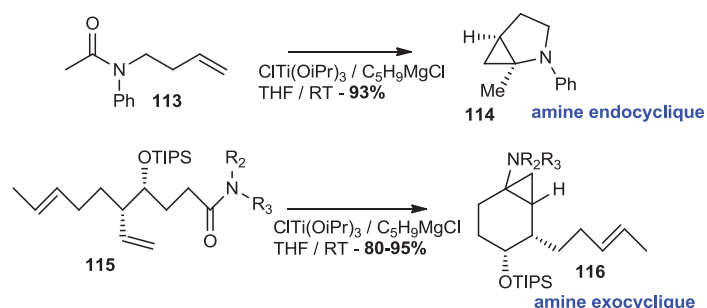


Schéma 90 : Illustration^[269] amine exo- et endocyclique

B.II.1. Confection de bicyclo[3,1,0]hexane à amine endocyclique

A ce jour, il y a très peu d'équipes ayant étudié les réactions de Kulinkovich – De Meijere intramoléculaire conduisant à la formation de produits bicycliques **117**→**118** contenant une amine endocyclique en alpha du cyclopropane (Schéma 91)^[252]. Il est possible de constater que la réaction est diastéréosélective et que l'augmentation de l'encombrement favorise l'obtention de l'un des deux diastéréoisomères (**119**→**120a**, **120b**)^[270]. Depuis une dizaine d'années, l'élaboration et le maniement des amines endocycliques bicycliques sont devenus la spécialité du groupe de Six à Orsay.

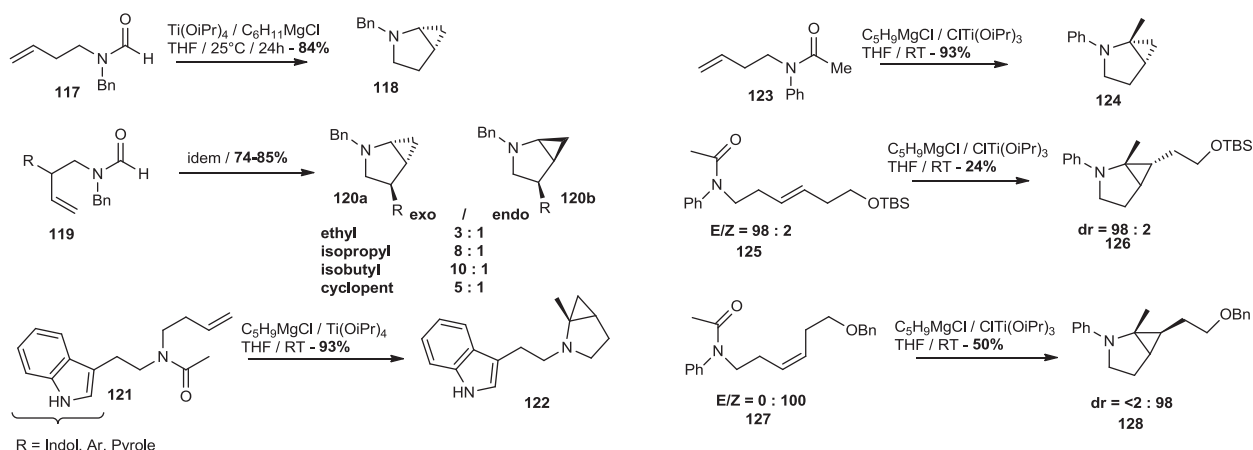


Schéma 91 : Bicyclo[3,1,0]hexane à amines endocycliques

Ainsi, le groupe de Six relate-t-il la fabrication de plusieurs composés bicyclo[3,1,0]hexanes à amines endocycliques avec une légère variation au niveau du R dans les substrats **121**→**122**^[261]. Ils ont aussi étudié l'influence de la stéréochimie de la double liaison alcénique dans la réaction de Kulinkovich – De Meijere (**125**→**126**, **127**→**128**) montrant qu'il était possible de contrôler la diastéréosélectivité du carbone cyclopropanique avec une grande précision^[271]. La cyclopropanation de Kulinkovich – De Meijere est un moyen efficace pour accéder à des motifs cyclopropylamines tout en contrôlant la stéréochimie. A ce jour, il n'existe pas de version catalytique ce qui limite le développement d'une variante asymétrique avec des catalyseurs de titane chirale.

B.II.2. Confection de bicyclo[3,1,0]hexane à amine exocyclique

Dans la majorité des cas, le bicyclo[3,1,0]hexane synthétisé est en réalité un 3-azabicyclo[3,1,0]hexane dans la mesure où il y a un atome d'azote en plus dans le bicyclic (Schéma 92). Les amines tertiaires substituées par des groupements différents sont chirales formant, donc deux énantiomères reliés entre eux par une inversion de configuration très rapide de l'atome d'azote. Ce phénomène d'inversion ultra-rapide semble favoriser un rapprochement des fonctions réactives dans le Kulinkovich – De Meijere intramoléculaire. Ceci peut expliquer pourquoi la réaction est très utilisée et très efficace pour former des 3-azabicyclo[3,1,0]hexane^[272] et très peu décrite en série totalement carbonée.

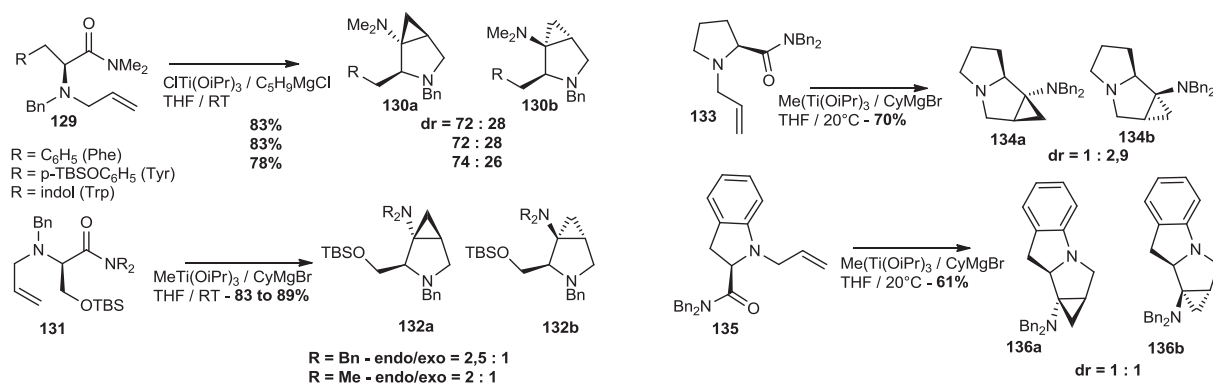


Schéma 92 : Formation de molécules polycycliques par Kulinkovich – De Meijere

Joullié et *coll.* décrivent la formation de cyclopropylamines bicycliques à partir de substrats dérivés des acides aminés **129**→**130** dans de très bons rendements diastéréosélectifs^[273]. Le groupe de De Meijere publie l'accès très facile en pyrrolizidine (**133**→**134**) et indolizine (**135**→**136**)^[274] en trois étapes à partir de dérivés de la proline par un couplage de Kulinkovich-De Meijere. Cette méthode apporte des voies synthétiques très efficaces vers les produits naturels de type (+)-absoutine. Cette réaction intramoléculaire semble plus efficace en présence de catalyseur de methyltriisopropoxy de titane et de magnésien cyclique. En outre, il est possible de noter que plus la fonction amide est encombrée, plus l'attaque directe du magnésien sur le groupement carbonyle est défavorisée, augmentant de ce fait les rendements de cyclisation intramoléculaire.

B.III. Conditions de Bertus – Szymoniak sur les fonctions nitriles adaptées à la formation de bicyclo[3,1,0]hexane

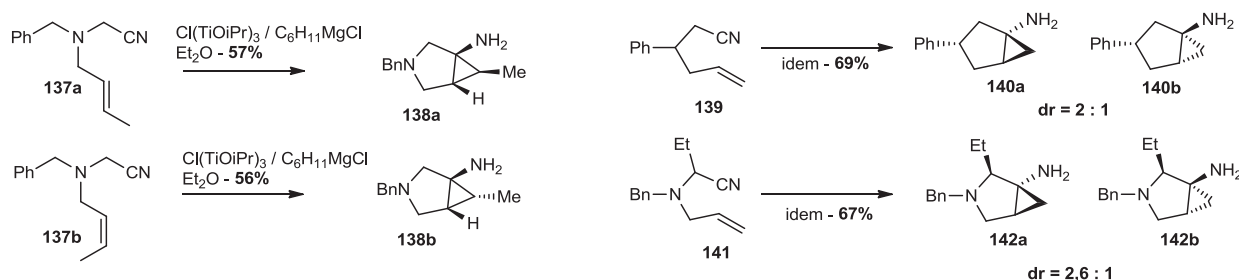


Schéma 93 : Confection de bicyclo[3,1,0]hexane par Kulinkovich intramoléculaire sur des nitriles

Il est possible de construire également des bicyclo[3,1,0]hexanes par les conditions de Bertus et Szymoniak (Schéma 93). Lorsqu'un ou plusieurs centres asymétriques sont présents sur le substrat de départ, la réaction amène à deux diastéréoisomères (**139**→**140**)^[137, 275]. Souvent, la réaction induit une diastéréosélectivité, c'est-à-dire qu'elle forme en plus grande quantité l'un des deux diastéréoisomères (**141**→**142**). Les excès diastéréoisomérique varient assez significativement selon les substrats utilisés.

Le seul carbone asymétrique pouvant être contrôlé est le carbone sur la pointe du cyclopropane dont la stéréochimie dépend fortement de la configuration de la double liaison de départ (cis/trans)^[276].

Ainsi, les cyclopropylamines peuvent-elles être intégrées à des structures plus complexes, mais peuvent également être mises en jeu dans diverses transformations chimiques. Après avoir étudié la méthode de choix pour former les composés bicycliques de types cyclopropylamines, nous allons aborder la cyclisation des produits formés lors du chapitre précédent et voir s'il est possible d'obtenir les produits bicycliques attendus et en quelle proportion. Comme évoqué précédemment, la littérature formant des bicycles entièrement carbonés est très faible par une réaction de Kulinkovich. Il est probable que l'encombrement de nos composés pose problème ou tout du moins rentre en jeu. La formation d'analogues ARN en série bicyclo[3,1,0]hexane par cette stratégie est un challenge innovant et intéressant à relever. En cas de réussite de la réaction, nous aurions un chemin tout tracé vers l'analogue sud de la puromycine.

C. Essai de Kulinkovich – De Meijere sur les substrats précédemment confectionnés

C.I. Synthèse d'un composé dit modèle pour la cyclisation de Kulinkovich

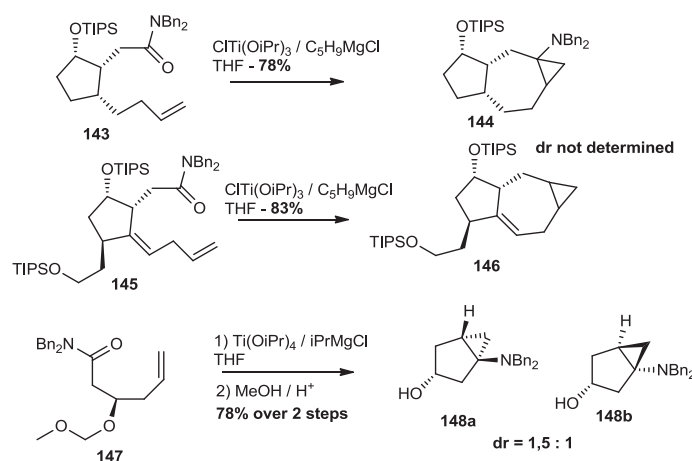


Schéma 94 : Construction de macrocycle par Kulinkovich – De Meijere

Après avoir rencontré des difficultés inattendues pendant des mois pour préparer le précurseur de Kulinkovich – De Meijere. Nous avons pu enfin mettre au point une voie adaptée apportant assez de matériel pour essayer notre stratégie. La plupart des cyclisations intramoléculaires se déroulent sur des substrats contenant des amines permettant une meilleure libre rotation des fonctionnalités réactives. Très peu d'exemples existent en série carbonée intégrale^[265b] amenant à un composé final à amine exocyclique (115→116 voir schéma 90, 139→140 voir schéma 93 et schéma 94). Le groupe de

Marquez est le premier à décrire un Kulinkovich – De Meijere intramoléculaire pour la chimie des nucléosides^[119]. Il s'agit également de la publication qui nous a inspiré à essayer la réaction pour former un bicyclo[3,1,0]hexane en conformation sud et en série rN par cette stratégie. La réaction semble adaptée pour construire les deux derniers centres asymétriques du carbocycle et confectionner le bicyclo[3,1,0]hexane à amine exocyclique.

Dans la mesure où nous rencontrons beaucoup de difficultés dans la synthèse des substrats de Kulinkovich, nous avons, pendant un temps, décidé de tester la validité de la cyclisation intramoléculaire sur un substrat modèle plus facile à confectionner. L'idéal était de trouver un modèle avec les deux fonctionnalités réactives (amide tertiaire dibenzylé et double liaison associés à quelques hydroxyles). Nous avons mis en place une stratégie de Wittig – Horner appliquée sur un dérivé du D-ribose (Schéma 95). Les hydroxyles 2' et 3' du D-ribose sont protégés en isopropylidène, puis l'hydroxyle en position 5' est protégé sous forme de tertt-butyldiphénylsilyl D-ribose → **149**). Ensuite, le carbohydrate est soumis à une réaction de Wittig – Horner pour former l'alcène **150** dont l'hydroxyle en position 2' est protégé par un benzyle et le groupement silyle déprotégé à l'aide de TBAF (**150** → **151**). L'hydroxyle primaire est ensuite oxydé en acide carboxylique, puis converti en amide tertiaire dibenzylé à l'aide des conditions utilisées dans le chapitre précédent (**151** → **152** → **153**). De plus, il est également possible d'inverser la stéréochimie de l'hydroxyle en position 2' par une réaction de Mitsunobu pour former après déprotection du benzoyle les composés **154** et **155**.

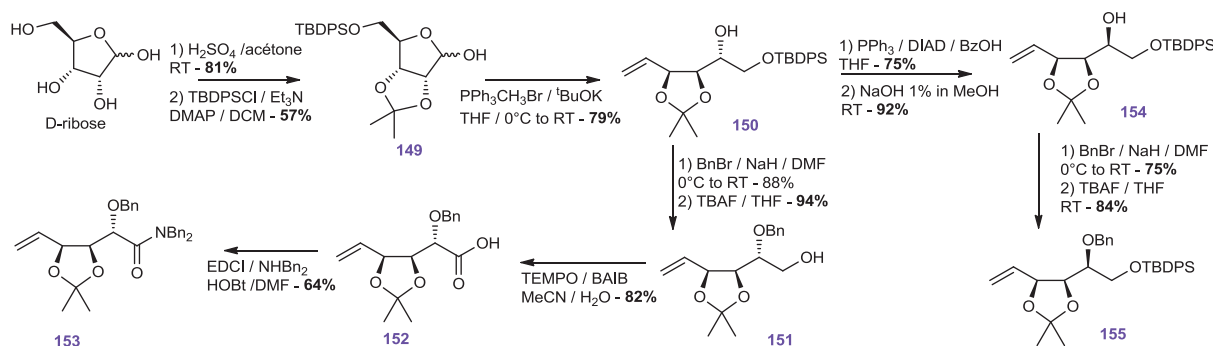


Schéma 95 : Formation d'un substrat modèle pour le Kulinkovich – De Meijere

Le composé **153** est lancé en cyclisation de Kulinkovich – De Meijere dans les mêmes conditions de Marquez et nous observons l'obtention de deux produits de réaction. Le produit très minoritaire correspond au produit cyclisé de Kulinkovich – De Meijere confirmé par masse. Le produit majoritaire est le résultat de la déprotection de l'isopropylidène et de la refermeture du cycle à 5 à partir de l'hydroxyle en position 4' sur l'amide (Schéma 96). Ce résultat confirme le fait que la réaction ne pourra pas être optimisée à l'aide de la masse de composé **153** synthétisée. Il faudrait refaire le même travail mais en remplaçant l'isopropylidène par deux benzyles car toute déprotection de l'isopropylidène de **153** permet la fermeture en **156**. Entre temps, nous avons finalement trouvé la stratégie adéquate pour fournir les amides voulus.

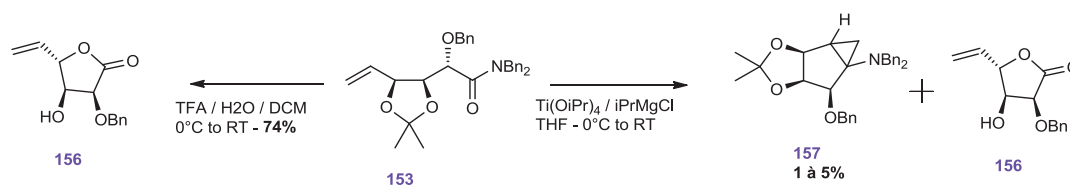


Schéma 96 : Essai de Kulinkovich - De Meijere sur le composé modèle

C.II. Essai sur l'ensemble des amides synthétisés au chapitre 2

Les amides énantiomériquement purs synthétisés au laboratoire sont essayés en cyclisation de Kulinkovich – De Meijere dans les conditions utilisées par Marquez et *coll.* (**147**→**148**). Les résultats obtenus sont assez fluctuants. Nous avons pu remarquer que le titane induisait une réduction de la fonction azido sur le composé **E** donnant l'amine R-NH₂ **EE** (Schéma 97). Il s'agit, en effet d'une réduction de l'azido dûe au magnésien. Le composé **F** présentant un cyclohexylidène semble trop contraint pour réagir dans ce genre de réaction quelque soit le nombre d'équivalents de titane et de magnésiens ajoutés. En effet, la majorité de la masse engagée en réaction est récupérée sous forme de réactifs confirmant l'absence de réaction observée en CCM.

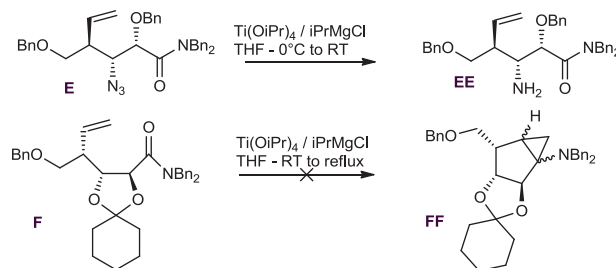


Schéma 97 : Echec des cyclisations de Kulinkovich

Les résultats les plus intéressants sont obtenus avec les 4 amides diastéréoisomères ce qui semblait prévisible (Schéma 98). En effet, la stéréochimie du groupement vinyle semble jouer un rôle dans la réaction puisque le rendement de la réaction est meilleur avec les composés **B** et **D**. A l'opposé les hydroxyles en position 2' et 3' semblent, quant-à-eux, influencer la stéréochimie de l'insertion 1,2 intramoléculaire, permettant l'insertion du cyclopropane à l'opposé des deux hydroxyles (composé **A** et **B**). Lorsque l'orientation des hydroxyles est différente, il semble que la réaction mène invariablement vers un « mismatch ». Il faut prendre ces résultats avec précautions car trop peu d'essais ont été lancés. La reproductibilité des réactions n'a pas clairement été établie et le composé **C** a mené invariablement vers des rendements trop faibles pour être exploité. Un spectre RMN proton semble toutefois confirmer la présence de bicyclic par recouplement avec les autres expériences. Sur les 8 composés possibles, 5 ont été isolés et caractérisés.

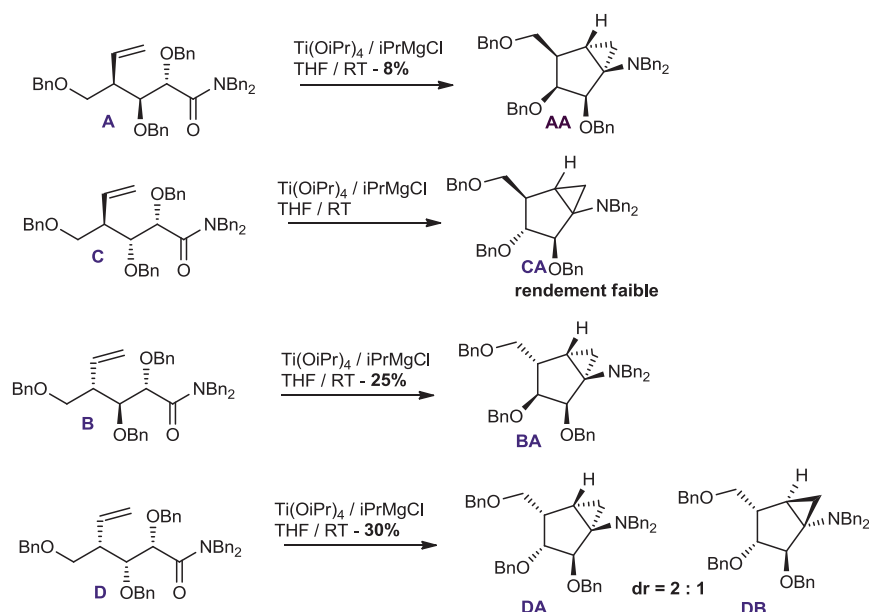


Schéma 98 : Résultat du Kulinkovich – De Meijere sur les 4 amides diastéréoisomères

Dans le cas des composés **A**, **B** et **D** la réaction semble optimisable lorsque les principales zones d'ombre auront été clairement identifiées :

- En effet, nous ne comprenons pas encore totalement ce que devient le produit de départ (réaction parasite, Kulinkovich incomplet). La moitié du substrat est perdue et n'est pas récupérée sous forme de réactifs ou convertie sous forme de produit. Il est pour l'instant difficile à dire ce qu'il advient de la matière.
- Les produits sont des amines tertiaires, famille de composé souvent difficile à purifier. Une partie des pertes pourrait provenir de la perte de matériel lors du traitement (colonne chromatographique, extraction,...).
- Pourquoi l'une des stéréochimies du groupement vinyle marche mieux dans les mêmes conditions. Cette théorie peut éventuellement s'expliquer par l'étude des états de transition.

Pour conclure sur cette partie, nous pouvons finalement signaler que nous avons travaillé dans la bonne série diastéréoisomérique (ce qui n'était pas évident au départ). Utiliser le (*S*)-glycéraldéhyde ne changerait pas le problème car les résultats obtenus avec le composé **D**, un énantiomère du produit ciblé au départ (chapitre 1, partie D.II.3.3.b), donnera les énantiomères des composés **DA** et **DB**. Le composé voulu sera le produit minoritaire de la réaction (**D'B**).

Il est maintenant très important de travailler sur l'optimisation de la réaction de **A** vers **AA**. Il s'agit de la seule réaction intramoléculaire de Kulinkovich – De Meijere utilisable pour la synthèse totale de l'analogue sud de la puromycine. Le seul point négatif provient de l'hydroxyle 2' qui ne présente pas la stéréochimie désirée. Elle devra être changée ultérieurement. L'avantage est que l'orientation des deux hydroxyles s'ajoute provoquant l'ajout du cyclopropane diastéréosélectivement

à leurs opposés nous plaçant dans un « match ». Dans ce cas, un seul diastéréoisomère est observé et isolé ce qui confirme que le deuxième est produit en quantité très faible. Malheureusement, nous n'avons pas eu le temps de travailler sur l'optimisation de la réaction. Quelques pistes ont tout de même été envisagées même si elles n'ont toujours pas été réalisées expérimentalement (Schéma 99).

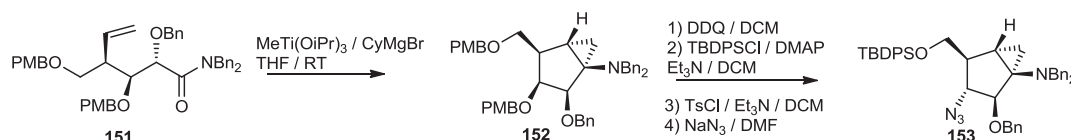


Schéma 99 : Insertion de l'azido

La réaction de Kulinkovich semble toutefois optimisable à condition d'obtenir assez d'amide pour effectuer cette amélioration. Une fois le produit cyclisé, il est possible de remplacer certains des benzyles dans un second temps par des paraméthoxybenzyles qui sont déprotégés sélectivement dans le DDQ. L'hydroxyle primaire est bloqué sous forme de silyle, tandis que l'azido est substitué sur l'hydroxyle secondaire en position 3' suivi d'une réaction de Staudinger–Vilarrasa pour ajouter l'acide aminé. Dans un second temps, il reste à inverser la stéréochimie de l'hydroxyle en position 2' et à construire la base azotée adénine.

C.III. Optimisation de la réaction

C.III.1. Source de titane

Comme nous avons pu l'observer dans les parties précédentes, plusieurs sources de titane sont utilisées pour le Kulinkovich – De Meijere. $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ peut être transformé en complexes de titane tel que le $\text{ClTi}(\text{OiPr})_3$ et $\text{Me}(\text{Ti}(\text{OiPr})_3)^{[277]}$. En passant de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ à $\text{MeTi}(\text{OiPr})_3$ la réactivité avec le magnésien augmente permettant d'obtenir plus facilement le diisopropylalkylméthyl titanium. S'en suit la formation de l'entité réactive par transfert d'hydruure et libération de méthane^[248]. Ces deux étapes sont facilitées et plus rapide avec le $\text{MeTi}(\text{OiPr})_3$ par rapport aux deux échanges consécutifs d'isopropanol subit par le $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (Schéma 100).

Avec le $\text{MeTi}(\text{OiPr})_3$, l'entité réactive est obtenue plus facilement et plus rapidement. De plus, un seul équivalent de magnésien (au lieu de 2) suffit à former le titanacyclopropane : l'entité réactive du Kulinkovich – De Meijere. Ceci est très satisfaisant lorsque le magnésien a une valeur ajoutée. Ces composés sont facilement accessibles par la chimie des complexes à partir de TiCl_4 , $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ et MeLi . Il est important de les distiller sous vide intense et de les garder sous atmosphère d'argon pendant des durées limitées (pas plus de 1-2 mois). Le fait d'utiliser une source de titane plus réactive

peut éventuellement faciliter la réaction des amides ci-dessus et jouer sur la cinétique de réaction. Cela permettrait éventuellement de corriger le manque de réactivité flagrant du composé A et C.



Schéma 100 : Formation du MeTi(OiPr)₃

C.III.2. Le magnésien

Les meilleurs magnésiens pour limiter la réaction intermoléculaire et privilégier les échanges avec les oléfines pour les réactions intramoléculaires sont les magnésiens encombrés de type cyclohexyl- ou cyclopentylmagnésiens. En effet, Cha et *coll.* ont démontré que dans un contexte classique le cyclohexylmagnésium chloride est un réactif supérieur pour la réaction d'échange de ligand de Kulinkovich^[265a]. Alors que l'utilisation de n-butylmagnésium mène souvent vers un mélange de produit, l'équilibre est déplacé dans la bonne direction en utilisant des magnésiens cycliques. De plus, le processus inverse est largement réduit par le rejet d'une oléfine disubstituée de type cyclohexène ou cyclopentène^[278].

En utilisant ce type de magnésien, nous nous plaçons dans le cas idéal. Il est important d'ajouter en dernier le magnésien dans la réaction puisque c'est lui qui déclenche le mécanisme en réagissant avec le catalyseur de titane. L'ajouter doucement est important pour faciliter l'équilibration de la réaction et maximiser la formation de produits intramoléculaires.

C.III.3. Conditions usuelles de temps, température et de solvant

Il est possible de faire varier le temps de réaction. Certaines sont laissées 10 min, d'autres 24h. Les deux solvants couramment utilisés sont le THF dans le cas du Kulinkovich – De Meijere et l'éther anhydre dans le cas du Kulinkovich sur les nitriles. Il s'agit des deux solvants intéressants pour stabiliser correctement les magnésiens.

Quant-à la température, certaines réactions se font à basse température (-20°C), d'autres à très haute température (reflux du THF) mais dans notre cas il est clair que le substrat souffre d'un manque de réactivité donc il serait intéressant de voir l'influence de la température sur la conversion des amides en bicyclo[3,1,0]hexane. Il serait intéressant de réaliser les réactions suivantes sur A et B : **MeTi(OiPr)₃ (et/ou ClTi(OiPr)₃), CyMgBr dans le THF à -20°C, 0°C, 20°C et reflux** pour étudier le rôle de la température sur le rendement de la réaction et sur la diastéréosélectivité. L'ajout d'un acide de Lewis (BF₃.OEt₂) très utile sur les nitriles pourrait également être une solution pour déplacer l'équilibre dans le sens des produits dans le Kulinkovich – De Meijere.

C.III.4. Le substrat de départ : La cyanohydrine protégée

Dans le cas où le rendement n'est pas optimisable par une variation de source de titane, de magnésiens ou de température, il est possible d'essayer le Kulinkovich sur une cyanohydrine protégée par un benzyle. Il existe quelques publications qui décrivent un Kulinkovich intramoléculaire sur des cyanohydrines protégées (Schéma 87, **89**→**90**) sur des substrats dérivant de la chimie des sucres. Il s'agit d'une alternative crédible à explorer dans le cas où les résultats avec les amides se révèlent improductifs. Si la réaction de Kulinkovich est encore un échec, il sera nécessaire de changer d'approche rétro-synthétique et repartir sur une voie plus convergente dite de Jeong.

Conclusion Générale et Perspectives

Dans la première partie, nous avons émis l'hypothèse que le ribofuranose de la puromycine adoptait une conformation nord dans le site A du ribosome lors du transfert peptidique. Il s'agit de la conformation, qui positionne le groupe α -amino de l'aa du site A dans une position idéale pour son action nucléophile ultérieure. Pour confirmer cette hypothèse, la réalisation d'expériences biochimiques avec les deux analogues à conformation bloquée de la puromycine est cruciale. L'objectif premier est de trouver une synthèse efficace vers l'analogue sud de la puromycine. Cette molécule présente en effet, une amine en jonction de bicyclo[3,1,0]hexane impliquant une fabrication complexe.

Cette difficulté nous a amené directement à former un bicyclo[3,1,0]hexane à l'aide d'un couplage de Kulinkovich-De Meijere. Nous souhaitons à ce moment obtenir les 5 centres asymétriques du carbocycle dans les configurations définies, après un couplage formant le bicyclo[3,1,0]hexane à partir d'un substrat acyclique. D'après les résultats préliminaires obtenus, il est clair que la réaction ne peut pas répondre à l'ensemble de nos attentes. En effet, il est seulement possible d'obtenir quatre centres asymétriques sur les cinq attendus (composé **AA**, Schéma 96). Le produit idéal souhaité serait le produit minoritaire du couplage de Kulinkovich-De Meijere sur l'énantiomère du produit **D**.

Par conséquent, il est important de définir la direction vers laquelle s'orienter. Quelques essais supplémentaires sur le composé **A** pourrait nous indiquer si la cyclisation est facilement optimisable, et si le bicyclic **152** pourrait être formé en grande quantité. Dans le cas contraire, il faudrait adopter la stratégie et peut être revenir à une approche de Jeong dans laquelle le cyclopropane est construit à l'aide d'une réaction de Simmons-Smith. En 2014, est sortie une nouvelle publication du groupe de recherche de Schneller nous permettant de reconsidérer la voie exposée dans ce projet (partie D.II.3.2.)^[279]. Cette stratégie donne accès en douze étapes à l'alcène présentant la double liaison dans la bonne position pour la cyclopropanation alors que nos plans établis dans la partie D.II.3.2.b en exigeaient entre 20 et 25 (Schéma 101).

La méthodologie proposée débute de l'anion cyclopentadiényle **154**. L'alkylation du composé **154** avec le chlorure de benzyloxyméthyle (BOMCl) suivie de l'hydroboration à l'aide d'un borohydure énantiopur, permet d'isoler, après traitement oxydant, le composé **155** avec un **excès énantiomérique de 99%**^[280]. La deuxième double liaison est alors oxydée par un peroxyde pour former le composé **156** après protection de l'hydroxyle secondaire en position 3' en paraméthoxybenzyle éther. Il suit alors une ouverture régiosélective du composé à l'aide de LiHMDS provoquant la formation de l'alcène **157** qui est reconverti en époxyde **158** à l'aide d'un traitement

oxydant. L'époxyde est ouvert directement à l'aide de l'adénine, puis l'hydroxyle en position 6' est éliminé par passage par un mésylate intermédiaire pour former **160**. L'étape clé de ce plan est le passage **156** à **157**, responsable de la délocalisation de la fonction époxyde et du rajout de l'hydroxyle en position 2' (passant d'un carbocycle de type ADN à un carbocycle de type ARN).

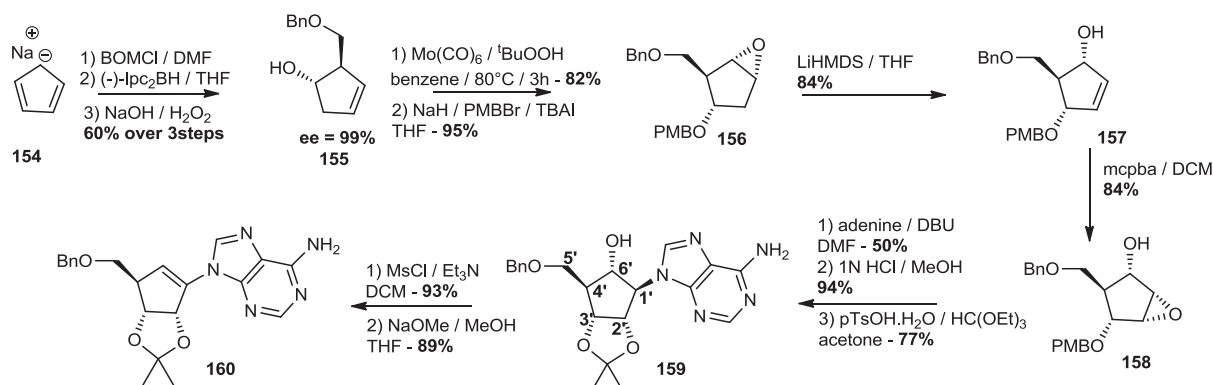


Schéma 101 : Stratégie envisagée à l'aide des travaux de Schneller

Une fois le composé **160** obtenu, la cyclopropanation de cette énamine n'est pas assurée et non décrite. A notre connaissance, il n'existe pas vraiment de littérature sur des cyclopropanations de composés multiazotés. L'avantage est que le composé **160** possède déjà la base azotée complète. De plus, les hydroxyles en position 2' et 3' sont capables d'orienter une éventuelle cyclopropanation Simmons-Smith dans le bon sens de l'énamine. Le fait de diviser par deux le nombre d'étapes de synthèses pour obtenir **160** est une perspective très intéressante dans l'obtention de l'analogue sud de la puromycine. Cette stratégie représente une alternative plus que crédible à la stratégie basée sur un couplage de Kulinkovich-De Meijere.

En conclusion, l'obtention de l'analogue sud de la puromycine énantiomériquement pur est un point de passage obligatoire pour confirmer ou infirmer les hypothèses faites sur la relation conformation du ribofuranose – inhibition de la synthèse protéique. Cette molécule confirmerait également à renforcer notre hypothèse sur la nature de la catalyse ribosomale du transfert peptidique. Le travail effectué constituerait également l'une des premières approches de la catalyse ribosomale vue à partir du site A du ribosome.

Table de Références

- [1] J. D. Watson and F. H. Crick, *Nature* **1953**, 171, 964-967.
- [2] a) G. Srinivasan, C. M. James and J. A. Krzycki, *Science* **2002**, 296, 1459-1462; b) T. C. Stadtman, *Annu. Rev.* **1996**, 65, 83-100.
- [3] M. Sprinzl, *J. Biosci.* **2006**, 31, 489-496.
- [4] H. Ramu, N. Vazquez-Laslop, D. Klepacki, Q. Dai, J. Piccirilli, R. Micura and A. S. Mankin, *Mol. Cell* **2011**, 41, 321-330.
- [5] P. Nissen, J. Hansen, N. Ban, P. B. Moore and T. A. Steitz, *Science* **2000**, 289, 920-930.
- [6] a) H. Chen, M. Bjerknes, R. Kumar and E. Jay, *Nucl. Acids Res.* **1994**, 22, 4953-4957; b) J. Shine and L. Dalgarno, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1974**, 71, 1342-1346.
- [7] a) G. Schroeder and R. Wolfenden, *Biochemistry* **2007**, 46, 4037-4044; b) A. Sievers, M. Beringer, M. V. Rodnina and R. Wolfenden, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 7897-7901; c) A. Sievers, M. Beringer, M. V. Rodnina and R. Wolfenden, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 12397-12398.
- [8] a) I. Wohlgemuth, S. Brenner, M. Beringer and M. V. Rodnina, *J. Biol. Chem.* **2008**, 283, 32229-32235; b) M. Johansson, E. Bouakaz, M. Lovmar and M. Ehrenberg, *Mol. Cell* **2008**, 30, 589-598.
- [9] R. Green and H. F. Noller, *Annu. Rev. Biochem.* **1997**, 66, 679-716.
- [10] A. R. Fersht and W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5442-5452.
- [11] M. V. Rodnina and W. Wintermeyer, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2003**, 13, 334-340.
- [12] a) D. Suarez and K. M. Merz, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7687-7690; b) W. Yang and D. G. Drueckhammer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11004-11009; c) L. H. Wang and H. Zipse, *Liebigs Annalen* **1996**, 1501-1509; d) A. Gindulyte, A. Bashan, I. Agmon, L. Massa, A. Yonath and J. Karel, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, 103, 13327-13332.
- [13] a) D. A. Kingery, E. Pfund, R. M. Voorhees, K. Okuda, I. Wohlgemuth, D. E. Kitchen, M. V. Rodnina and S. A. Strobel, *Chemistry & Biology* **2008**, 15, 493-500; b) D. A. Hiller, V. Singh, M. Zhong and S. A. Strobel, *Nature* **2011**, 476, 236-240.
- [14] M. M. Changelov, G. D. Ivanova, M. A. Rangelov, P. Acharya, S. Acharya, N. Minakawa, A. Foldesi, I. B. Stoineva, V. M. Yomtova, C. D. Roussev, A. Matsuda, J. Chattopadhyaya and D. D. Petkov, *ChemBioChem* **2005**, 6, 992-996.
- [15] a) T. M. Schmeing, K. S. Huang, D. E. Kitchen, S. A. Strobel and T. A. Steitz, *Mol. Cell* **2005**, 20, 437-448; b) T. M. Schmeing, K. S. Huang, S. A. Strobel and T. A. Steitz, *Nature* **2005**, 438, 520-524.
- [16] G. W. Muth, L. Ortoleva-Donnelly and S. A. Strobel, *Science* **2000**, 289, 947-950.
- [17] a) J. Harms, F. Schlunzen, R. Zarivach, A. Bashan, S. Gat, I. Agmon, H. Bartels, F. Franceschi and A. Yonath, *Cell* **2001**, 107, 679-688; b) F. Schlunzen, R. Zarivach, J. Harms, A. Bashan, A. Tocilj, R. Albrecht, A. Yonath and F. Franceschi, *Nature* **2001**, 413, 814-821.
- [18] M. Johansson, K. Leong, S. Trobro, P. Strazewski, J. Aqvist, M. Pavlov and M. Ehrenberg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, 108, 79-84.
- [19] S. Trobro and J. Åqvist, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, 102, 12395-12400.
- [20] S. Kuhlencoetter, W. Wintermeyer and M. V. Rodnina, *Nature* **2011**, 476, 351-355.
- [21] N. Carrasco, D. A. Hiller and S. A. Strobel, *Biochemistry* **2011**, 50, 10491-10498.
- [22] J. S. Weinger, K. M. Parnell, S. Dorner, R. Green and S. A. Strobel, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2004**, 11, 1101-1106.
- [23] M. Koch, Y. Huang and M. Sprinzl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7242-7245.
- [24] M. Welch, J. Chastang and M. Yarus, *Biochemistry* **1995**, 34, 385-390.

- [25] a) K. M. Parnell, A. C. Seila and S. A. Strobel, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 11658–11663; b) J. Thompson, D. F. Kim, M. O'Connor, K. R. Lieberman, M. A. Bayfield, S. T. Gregory, R. Green, H. F. Noller and A. E. Dahlberg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, 98, 9002–9007; c) L. Xiong, N. Polacek, P. Sander, E. C. Bottger and A. Mankin, *RNA* **2001**, 7, 1365–1369.
- [26] J. L. Hansen, T. M. Schmeing, P. B. Moore and T. A. Steitz, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 11670–11675.
- [27] a) M. D. Erlacher, K. Lang, B. Wotzel, R. Rieder, R. Micura and N. Polacek, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4453–4459; b) M. D. Erlacher, K. Lang, N. Shankaran, B. Wotzel, A. Huttenhofer, R. Micura, A. S. Mankin and N. Polacek, *Nucleic Acids Res.* **2005**, 33, 1618–1627.
- [28] K. Lang, M. Erlacher, D. N. Wilson, R. Micura and N. Polacek, *Chemistry & Biology* **2008**, 15, 485–492.
- [29] A. Chirkova, M. D. Erlacher, N. Clementi, M. Zywicki, M. Aigner and N. Polacek, *Nucleic Acids Res.* **2010**, 38, 4844–4855.
- [30] J. N. Porter, R. I. Hewitt, C. W. Hesseltine, G. Krupka, J. A. Lowery, W. S. Wallace, N. Bohonos and J. H. Williams, *Antibiot. Chemother.* **1952**, 2, 409–410.
- [31] M. B. Yarmolinsky and G. L. Haba, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1959**, 45, 1721–1729.
- [32] S. Campuzano and J. Modolell, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1980**, 77, 905–909.
- [33] S. R. Starck and R. W. Roberts, *RNA* **2002**, 8, 890–903.
- [34] R. L. Heintz, M. L. Salas and R. S. Schweet, *Arch. Biochem. Biophys.* **1968**, 125, 488–496.
- [35] D. W. Allen and P. C. Zamecnik, *Biochim. Biophys. Acta* **1962**, 55, 865–874.
- [36] T. Uematsu and R. J. Suhadolnik, *Biochemistry* **1970**, 9, 1260–1266.
- [37] a) J. Zalta and J. P. Zalta, *Method Cell Biol.* **1973**, 6, 317–324; b) J. R. White and H. L. White, *Science* **1964**, 146, 772–774.
- [38] R. I. Hewitt, W. S. Wallace, A. Gumble, E. White and J. H. Williams, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1954**, 3, 225–231.
- [39] L. B. Flexner, J. B. Flexner, G. De La Haba and R. B. Roberts, *J. Neurochem.* **1965**, 12, 535–541.
- [40] D. C. Burke and J. M. Morrison, *Virology* **1966**, 28, 108–114.
- [41] G. Harris, *J. Exp. Med.* **1968**, 127, 675–691.
- [42] M. M. Appleman and R. G. Kemp, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1966**, 24, 564–568.
- [43] D. R. Moss, D. E. Moss and D. Fahrney, *Biochim. Biophys. Acta* **1974**, 350, 95–99.
- [44] a) J. Vara, J. A. Perez-Gonzalez and A. Jimenez, *Biochemistry* **1985**, 24, 8074–8081; b) A. M. George, R. M. Hall and H. W. Stokes, *Microbiology* **1995**, 141, 1909–1920.
- [45] C. W. Waller, P. W. Fryth, B. L. Hutchings and J. S. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2025–2031.
- [46] B. R. Baker, J. P. Joseph and J. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1–7.
- [47] a) O. Jardetzky, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1823–1828; b) L. F. Johnson and N. S. Bhacca, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3700–3708.
- [48] a) M. Sundaralingam, *Biopolymers* **1969**, 7, 821–860; b) M. Sundaralingam and S. K. Arora, *J. Mol. Biol.* **1972**, 71, 49–57; c) M. Sundaralingam and S. K. Arora, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1969**, 64, 1021–1026.
- [49] D. Nathans and A. Neidle, *Nature* **1963**, 197, 1076–1077.
- [50] B. Lindberg, H. Klenow and K. Hansen, *J. Biol. Chem.* **1966**, 242, 350–356.
- [51] a) R. H. Symons, R. J. Harris, L. P. Clarke and J. F. Wheldrake, *Biochim. Biophys. Acta* **1969**, 179, 248–250; b) B. R. Baker, R. E. Schaub and H. M. Kissman, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5911–5915; c) K. L. Fong and R. Vince, *J. Med. Chem.* **1978**, 21, 792–795.
- [52] S. R. Starck, X. Qi, B. N. Olsen and R. W. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8090–8091.
- [53] a) R. Vince and S. Daluge, *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 930–934; b) R. Vince and R. G. Isakson, *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 37–40.

- [54] a) T. Suami, K. Tadano, M. Ayabe and Y. Emori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 855-864; b) K. Tadano, Y. Emori, M. Ayabe and J. Suami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 1572-1580; c) S. Daluge and R. Vince, *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 171-177; d) R. Vince and S. Daluge, *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 578-583.
- [55] I. Seckin, M. Uzunalan, M. Pekpak, S. Kokturk, H. Sonmez, Z. Ozturk, S. Dmirci and E. Yaprak, *J. Med. Sci.* **2012**, *19*, 24-32.
- [56] Y. Z. Xu, P. Huang and W. Plunkett, *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 631-637.
- [57] C. E. Cass, J. D. Young, S. A. Baldwin, M. A. Cabrita, K. A. Graham, M. Griffiths, L. L. Jennings and J. R. Mackey, *Pharm. Biotechnol.* **1999**, *12*, 313-352.
- [58] A. R. Van Rompay, M. Johansson and A. Karlsson, *Pharmacology & Therapeutics* **2003**, *100*, 119-139.
- [59] B. A. Borowsky and D. M. Kessner, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1958**, *97*, 857-860.
- [60] E. Kmetec and A. Tirpack, *Biochem. Pharmacol.* **1970**, *19*, 1493-1500.
- [61] R. Vince, R. G. Almquist and C. L. Ritter, *Life Sci.* **1976**, *18*, 345-350.
- [62] a) H. Lee, K. L. Fong and R. Vince, *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 304-308; b) R. Vince, H. Lee and K. Fong, *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1511-1514.
- [63] C. Mathé and C. Périgaud, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1489-1505.
- [64] C. Altona and M. Sundaralingam, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8205-8212.
- [65] H. P. De Leeuw, C. G. Haasnot and C. Altona, *Isr. J. Chem.* **1980**, *20*, 108-126.
- [66] A. A. Koshkin, S. K. Singh, P. Nielsen, V. K. Rajwanshi, R. Kumar, M. Meldgaard, C. E. Olsen and J. Wengel, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3607-3630.
- [67] C. Leumann, *J. Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 841-854.
- [68] a) P. J. Hrdlicka, N. K. Andersen, J. S. Jepsen, F. G. Hansen, K. F. Haselmann, C. Nielsen and J. Wengel, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2597-2621; b) A. A. Koshkin, J. Fensholdt, H. M. Pfundheller and C. Lomholt, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8504-8512; c) S. Obika, D. Nanbu, Y. Hari, J. Andoh, K. Morio, T. Doi and T. Imanishi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5401-5404; d) S. Obika, D. Nanbu, Y. Hari, K. Morio, Y. In, T. Ishida and T. Imanishi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8735-8738.
- [69] S. K. Singh, R. Kumar and J. Wengel, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10035-10039.
- [70] A. G. Olsen, V. K. Rajwanshi, C. Nielsen and J. Wengel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3610-3614.
- [71] a) M. D. Sorensen, L. Kvaerno, T. Bryld, A. E. Hakansson, B. Verbeure, G. Gaubert, P. Herdewijn and J. Wengel, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2164-2176; b) T. Bryld, M. H. Sorensen, P. Nielsen, T. Koch, C. Nielsen and J. Wengel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1655-1662; c) A. E. Hakansson, A. A. Koshkin, M. D. Sorensen and J. Wengel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5161-5166.
- [72] a) K. Morita, C. Hasegawa, M. Kaneko, S. Tsutsumi, J. Sone, T. Ishikawa, T. Imanishi and M. Koizumi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 73-76; b) G. Y. Wang, J. L. Girardet and E. Gunic, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7707-7724.
- [73] a) K. Morita, K. Yamate, S. Kurakata, K. Abe, T. Imanishi and M. Koizumi, *Nucleic Acids Res. Sup.* **2002**, *2*, 99-100; b) K. Morita, K. Yamate, S.-I. Kurakata, K. Watanabe, T. Imanishi and M. Koizumi, *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2003**, *22*, 1619-1621.
- [74] O. P. Varghese, J. Barman, W. Pathmasiri, O. Plashkevych, D. Honcharenko and J. Chattopadhyaya, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15173-15187.
- [75] P. Srivastava, J. Barman, W. Pathmasiri, O. Plashkevych, M. Wenska and J. Chattopadhyaya, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8362-8379.
- [76] N. Albaek, M. Petersen and P. Nielsen, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7731-7740.
- [77] K. Morita, M. Takagi, C. Hasegawa, M. Kaneko, S. Tsutsumi, J. Sone, T. Ishikawa, T. Imanishi and M. Koizumi, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2211-2226.
- [78] T. Baba, T. Kodama, K. Mori, T. Imanishi and S. Obika, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8058-8060.
- [79] A. Rahman, S. Seki, S. Obika, H. Yoshikawa, K. Miyashita and I. Imanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4886-4896.

- [80] Y. Hari, S. Obika, R. Ohnishi, K. Eguchi, T. Osaki, H. Ohishi and T. Imanishi, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1029-1038.
- [81] a) J. Chattopadhyaya and C. Zhou, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3808-3832; b) G. Enderlin and P. Nielsen, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6891-6894; c) S. Kumar, M. H. Hansen, N. Albaek, S. I. Steffansen, M. Petersen and P. Nielsen, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6756-6769; d) S. Kumar, S. I. Steffansen, N. Albaek and P. Nielsen, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 583-589.
- [82] a) P. I. Pradeepkumar, P. Cheruku, O. Plashkevych, P. Acharya, S. Gohil and J. Chattopadhyaya, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11484-11499; b) M. Bogucka, P. Naus, W. Pathmasiri, J. Barman and J. Chattopadhyaya, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4362-4372; c) P. I. Pradeepkumar, N. V. Amirkhanov and J. Chattopadhyaya, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 81-92.
- [83] D. Honcharenko, O. P. Varghese, O. Plashkevych, J. Barman and J. Chattopadhyaya, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 299-314.
- [84] A. D. Gunjal, N. Erande, M. D'Costa and V. A. Kumar, *Nucl. Acids Symp. Series* **2008**, *52*, 191-192.
- [85] a) M. Ohno, S. Costanzi, H. S. Kim, V. Kempeneers, K. Vastmans, P. Herdewijn, S. Maddileti, Z. G. Gao, T. K. Harden and K. A. Jacobson, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5619-5630; b) H. S. Kim and K. A. Jacobson, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1665-1668.
- [86] K. Shaikh, S. Kumar, L. Lundhus, A. D. Bond, P. K. Sharma and P. Nielsen, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1557-1566.
- [87] V. E. Marquez, A. Ezzitouni, P. Russ, M. A. Siddiqui, H. Ford, R. J. Feldman, H. Mitsuya, C. George and J. J. Barchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2780-2789.
- [88] T. Kodama, C. Matsuo, H. Ori, T. Miyoshi, S. Obika, K. Miyashita and T. Imanishi, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2116-2123.
- [89] a) S. Obika, K. Morio, Y. Hari and T. Imanishi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 515-518; b) S. Obika, K. Morio, Y. Hari and T. Imanishi, *Chem. Commun.* **1999**, 2423-2424; c) S. Obika, K. Morio, D. Nanbu and T. Imanishi, *Chem. Commun.* **1997**, 1643-1644; d) S. Obika, K.-I. Morio, D. Nanbu, Y. Hari, H. Itoh and T. Imanishi, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3039-3049.
- [90] S. Obika, J. Andoh, M. Onoda, O. Nakagawa, A. Hiroto, T. Sugimoto and T. Imanishi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5267-5270.
- [91] a) J. Gagneron, G. Gosselin and C. Mathe, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4891-4897; b) J. Gagneron, G. Gosselin and C. Mathe, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6891-6897.
- [92] I. Nowak, J. F. Cannon and M. J. Robins, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 532-537.
- [93] M. J. Kim, H. O. Kim, H. D. Kim, J. H. Kim, L. S. Jeong and M. W. Chun, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3499-3501.
- [94] M. Montembault, N. Bourgougnon and J. Lebreton, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8091-8094.
- [95] a) M. Sekiguchi, S. Obika, Y. Harada, T. Osaki, R. Somjing, Y. Mitsuoka, N. Shibata, M. Masaki and T. Imanishi, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1306-1316; b) T. Osaki, S. Obika, Y. Harada, Y. Mitsuoka, K. Sugaya, M. Sekiguchi, S. Roongjang and T. Imanishi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8977-8986.
- [96] S. Obika, M. Sekiguchi, T. Osaki, N. Shibata, M. Masaki, Y. Hari and T. Imanishi, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4365-4368.
- [97] M. Freitag, H. Thomasen, N. K. Christensen, M. Petersen and P. Nielsen, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3775-3786.
- [98] J. Ravn and P. Nielsen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 985-993.
- [99] a) N. Kifli, T. T. Htar, E. De Clercq, J. Balzarini and C. Simmons, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3247-3257; b) M. H. Sorensen, C. Nielsen and P. Nielsen, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4878-4886.
- [100] S. Yaginuma, N. Muto, M. Tsujino, Y. Sudate, M. Hayashi and K. Nakatsu, *Antibiot.* **1981**, *34*, 359-366.
- [101] K. Kinoshita, S. Yaginuma, M. Hayashi and K. Nakatsu, *Nucleosides Nucleotides* **1985**, *4*, 661-668.
- [102] a) K. H. Altmann, R. Imwinkelried, R. Kesselring and G. Rihs, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7625-7628; b) J. B. Rodriguez, V. E. Marquez, M. C. Nicklaus and J. J. Barchi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6233-6236.

- [103] a) R. Okazaki, J. Niwa and S. Kato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 1619–1624; b) P. Kang, J. Choo, M. Jeong and Y. Kwon, *J. Mol. Struct.* **2000**, *519*, 75–84.
- [104] V. E. Marquez, *Modified Nucleosides: in Biochemistry, Biotechnology and Medicine* **2008**, *Part 3, Chapter 12*, 305–341.
- [105] Y. S. Choi, C. George, M. J. Comin, J. J. Barchi, H. S. Kim, K. A. Jacobson, J. Balzarini, H. Mitsuya, P. L. Boyer, S. H. Hughes and V. E. Marquez, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3292–3299.
- [106] V. E. Marquez, A. Ezzitouni, M. A. Siddiqui, P. Russ, H. Ikeda and C. George, *Nucleosides Nucleotides* **1997**, *16*, 1431–1434.
- [107] J. B. Rodriguez, V. E. Marquez, M. C. Nicklaus, H. Mitsuya and J. J. Barchi, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3389–3399.
- [108] a) V. E. Marquez, P. Russ, R. Alonso, M. A. Siddiqui, S. Hernandez, C. George, M. C. Nicklaus, F. Dai and H. Ford, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 2119–2129; b) V. E. Marquez, M. A. Siddiqui, A. Ezzitouni, P. Russ, J. Y. Wang, R. W. Wagner and M. D. Matteucci, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3739–3747; c) M. A. Siddiqui, H. Ford, C. George and V. E. Marquez, *Nucleosides Nucleotides* **1996**, *15*, 235–250; d) K. H. Altmann, R. Kesselring, E. Francotte and G. Rihs, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2331–2334.
- [109] Y. Choi, C. George, P. Strazewski and V. E. Marquez, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 589–592.
- [110] a) K. Lee, G. Ravi, X. Ji, V. E. Marquez and K. A. Jacobson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1333–1337; b) L. S. Jeong, V. E. Marquez, C. S. Yuan and R. T. Borchardt, *Heterocycles* **1995**, *41*, 2651–2656; c) H. S. Kim, R. G. Ravi, V. E. Marquez, S. Maddileti, A. K. Wihlborg, D. Erlinge, M. Malmsjo, J. L. Boyer, T. K. Harden and K. A. Jacobson, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 208–218.
- [111] a) H. R. Moon, H. O. Kim, M. W. Chun, L. S. Jeong and V. E. Marquez, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4733–4741; b) L. S. Jeong and V. E. Marquez, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2353–2356.
- [112] J. A. Lee, H. O. Kim, D. K. Tosh, H. R. Moon, S. Kim and L. S. Jeong, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5081–5083.
- [113] W. J. Choi, Y. J. Ko, G. Chandra, H. W. Lee, H. O. Kim, H. J. Koh, H. R. Moon, Y. H. Jung and L. S. Jeong, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *68*, 1253–1261.
- [114] H. Saneyoshi, B. Michel, Y. Choi, P. Strazewski and V. E. Marquez, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9435–9438.
- [115] a) B. Michel and P. Strazewski, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6244–6257; b) B. Michel and P. Strazewski, *Nucl. Acids Symp.* **2008**, *52*, 559–560.
- [116] a) A. Ezzitouni, J. J. Barchi and V. E. Marquez, *Chem. Commun.* **1995**, 1345–1346; b) A. Ezzitouni and V. E. Marquez, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1073–1078.
- [117] a) A. Melman, M. Zhong, V. E. Marquez and K. A. Jacobson, *J. Org. Chem.* **2008**, 8085–8088; b) B. V. Joshi, A. Melman, R. L. Mackman and K. A. Jacobson, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acid* **2008**, *27*, 279–291.
- [118] a) K. W. Kim and J. H. Hong, *Bull. Korean Chem. Soc* **2004**, *25*, 668–672; b) J. H. Hong, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2004**, *23*, 625–635.
- [119] H. Saneyoshi, J. R. Deschamps and V. E. Marquez, *J. Org. Chem* **2010**, *75*, 7659–7669.
- [120] V. E. Marquez, Y. Choi, M. J. Comin, P. Russ, C. George, M. Huleihel, T. Ben-Kasus and R. Agbaria, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15145–15150.
- [121] a) M. J. Comin, B. C. Vu, P. L. Boyer, C. Liao, S. H. Hughes and V. E. Marquez, *ChemMedChem* **2008**, *3*, 1129–1134; b) M. J. Comin, R. Agbaria, T. Ben-Kasus, M. Huleihel, C. Z. Liao, G. Y. Sun, M. C. Nicklaus, J. R. Deschamps, D. A. Parrish and V. E. Marquez, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6216–6222; c) V. E. Marquez and M. J. Comin, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2007**, *26*, 585–588.
- [122] a) G. Ravi, K. Lee, X. D. Ji, H. S. Kim, K. A. Soltysiak, V. E. Marquez and K. A. Jacobson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2295–2300; b) S. Costanzi, B. V. Joshi, S. Maddileti, L. Mamedova, M. J. Gonzalez-Moa, V. E. Marquez, K. Harden and K. A. Jacobson, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 8108–8111; c) S. Tchilibon, B. V. Joshi, S. Kim, H. T. Duong, Z. Gao and K. A. Jacobson, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1745–1748.
- [123] V. E. Marquez, G. K. Schroeder, O. Ludek, M. Siddiqui, A. Ezzitouni and R. Wolfenden, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2009**, *28*, 614–632.
- [124] V. Damaraju, D. Mowles, K. Smith, S. Yao, J. Young, V. E. Marquez and C. Cass, *ChemBioChem* **2011**, *12*, 2774–2778.

- [125] V. E. Marquez, T. Ben-Kasus, J. J. Barchi, K. Green, M. Nicklaus and R. Agbaria, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 543-549.
- [126] E. Sjuvarsson, V. E. Marquez and S. Eriksson, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2014**, article en cours publication.
- [127] P. Acharya, B. Nawrot, M. Sprinzl, C. Thibaudeau and J. Chattopadhyaya, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 1531-1536.
- [128] a) P. Nissen, M. Kjeldgaard, S. Thirup, G. Polekhina, L. Reshetnikova, B. F. Clark and J. Nyborg, *Science* **1995**, *270*, 1464-1472; b) P. Nissen, S. Thirup, M. Kjeldgaard and J. Nyborg, *Structure* **1999**, *7*, 143-156.
- [129] W. J. Choi, H. R. Moon, H. O. Kim, B. N. Yoo, J. A. Lee, D. H. Shin and L. S. Jeong, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2634-2636.
- [130] S. Dey and P. Garner, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7697 - 7699.
- [131] a) K. B. Sharpless, R. F. Lauer and A. Y. Tetranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6137-6139; b) T. Wirth, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1-28.
- [132] a) M. J. Choi, G. Chandra, H. W. Lee, X. Hou, W. J. Choi, K. Phan, K. Jacobson and L. S. Jeong, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6955-6962; b) H. R. Moon, W. J. Choi, K. O. Kim and L. S. Jeong, *Tetrahedron Asym.* **2002**, *13*, 1189-1193.
- [133] B. Y. Michel, K. S. Krishnakumar and P. Strazewski, *Synlett* **2008**, 2461 - 2464.
- [134] N. Cohen, B. L. Banner, A. J. Laurenzano and L. Carozza, *Organic Syntheses* **1990**, *Coll. Vol. 7*, 297-300.
- [135] H. Ova, B. Lastdrager, J. Codée, G. Van Der Marel, H. S. Overkleeft and J. H. Van Boom, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2370-2377.
- [136] X. Yin and S. W. Schneller, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1927-1929.
- [137] P. Bertus and J. Szymoniak, *Synlett* **2007**, 1346-1356.
- [138] J. D. Williams, V. P. Kamath, P. E. Morris and L. B. Townsend, *Org. Syn.* **2005**, *82*, 75-79.
- [139] S. Jiang, G. Singh and A. S. Batsanov, *Tetrahedron Asym.* **2000**, *11*, 3873-3877.
- [140] A. Basha, M. Lipton and S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4171-4174.
- [141] J. I. Levin, E. Turos and S. M. Weinreb, *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 989-993.
- [142] T. Shimizu, K. Osako and T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2685-2688.
- [143] M. Chellat, N. Proust, M. Lauer and J. P. Stambouli, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3246-3249.
- [144] a) P. Huang, X. Zheng and X. Deng, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 9039-9041; b) G. Bélanger, R. Larouche-Gautier, F. Ménard, M. Nantel and F. Barabé, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4431-4434.
- [145] W. Liu, O. Repic and T. J. Blacklock, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2439-2441.
- [146] A. Boto, D. Hernandez, R. Hernandez, A. Montoya and E. Suarez, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 325-334.
- [147] a) K. Takeda, A. Nakajima and E. Yoshii, *Synlett* **1997**, 255-256; b) A. Weber, T. Halgren, J. Doyle, R. Lynch, P. Siegl, W. Parsons, W. Greenlee and A. Patchett, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2692-2701.
- [148] T. Belhadj, *Université Lyon 1 soutenue en 2003, dirigé par Peter Goekjian*.
- [149] a) S. Canova, V. Bellosta, A. Bigot, P. Maillier, S. Mignani and J. Cossy, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 145-148; b) J. Gras, T. Soto and J. Viala, *Tetrahedron Asym.* **1999**, *10*, 139-151.
- [150] K. Prasad and B. Swain, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2029-2039.
- [151] a) H. Takahashi, Y. Iwai, Y. Hitomi and S. Ikegami, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2401-2403; b) M. J. Seo, J. An, J. H. Shim and G. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3051-3052.
- [152] U. Joshi, S. Josse, M. Pipelier, F. Chevallier, J. Pradère, R. Hazard, R. Legroupy, F. Huet and D. Dubreuil, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1031-1033.
- [153] J. D. Albright and L. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2416-2423.
- [154] T. Naka, N. Minakawa, H. Abe, D. Kaga and A. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7233-7243.
- [155] T. Netscher and P. Bohrer, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8359-8362.

- [156] A. Palmer and V. Jager, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1293-1308.
- [157] S. Seel, T. Thaler, K. Takatsu, C. Zhang, H. Zipse, B. Straub, P. Mayer and P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4774-4777.
- [158] a) B. Lipschutz, R. Wilhem, J. Kozlowski and D. Parker, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3928-3938; b) B. Lipschutz and R. Wilhem, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7627-7634.
- [159] a) D. Burns, J. Miller, H. Chan and M. Delaney, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2125-2133; b) J. Terao, H. Todo, S. Begum, H. Kuniyasu and N. Kambe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2086-2089.
- [160] a) S. Ito, Y. Fujiwara, E. Nakamura and M. Nakamura, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4306-4309; b) A. Guérinot, S. Reymond and J. Cossy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6521-6524.
- [161] J. Terao and N. Kambe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 663-672.
- [162] G. Cahiez, C. Chaboche, C. Duplais and A. Moyeux, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 277-280.
- [163] E. Swift and E. Jarvo, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5799-5817.
- [164] N. Kambe, J. Terao, T. Iwasaki and R. Shen, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9313-9315.
- [165] L. Liu, H. Chen, X. Lu, J. Liu, J. Liang, Z. Zhang and C. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11124-11127.
- [166] T. Sugiyama, H. Sugawara, M. Watanabe and K. Yamashita, *Agric. Biol. Chem.* **1984**, *48*, 1841-1844.
- [167] A. Chattopadhyay and V. R. Mamdapur, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 585-587.
- [168] a) P. Quaedflieg, B. Kesteleyn, P. Wigerinck, N. Goyvaerts, R. Jan Vijn, C. Liebregts, J. Kooistra and C. Cusan, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5917-5920; b) Z. Liu, Y. Gonq, H. Byun and R. Bittman, *New J. Chem* **2010**, *34*, 470-475.
- [169] D. Mohapatra, M. Pattanayak, P. Das, T. Pradhan and J. Yadav, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5630-5632.
- [170] W. Roush, M. Adam, A. Walts and D. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3422-3434.
- [171] N. Kagawa, M. Ihara and M. Toyota, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 875-878.
- [172] M. Tius and A. Fauq, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4131-4132.
- [173] N. Kagawa, M. Ihara and M. Toyota, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6796-6805.
- [174] S. Shafi, C. J., K. Kataoka and J. Nokami, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2957-2960.
- [175] X. Liu, X. Jiao, Q. Wu, C. Tian, R. Li and P. Xie, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3805-3807.
- [176] a) B. Schmidt, M. Pohler and B. Costisella, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7951-7958; b) T. Hanazawa, M. Koiwa, G. Hareau and F. Sato, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2659-2662.
- [177] J. McNulty, J. Nair, M. Sliwinski, L. Harrington and S. Pandey, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5669-5673.
- [178] D. Evans, E. Sjogren, J. Bartoli and R. Dow, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4957-4960.
- [179] a) K. Fleming and R. Taylor, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1728-1730; b) J. Fisher, A. Reynolds, L. Sharp and M. Sherburn, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1345-1348.
- [180] Y. Harrak, C. Barra, A. Delgado, R. Castano and A. Llebaria, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12079-12084.
- [181] A. Chattopadhyay, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6104-6107.
- [182] A. Chattopadhyay, B. Dhotare and S. Hassarajani, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6874-6878.
- [183] A. Chattopadhyay, D. Goswami and B. Dhotare, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4701-4705.
- [184] a) G. Andrews, T. Crawford and B. Bacon, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2976-2977; b) J. Vekemans, J. Boerekamp, E. Godefroi and G. Chittenden, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1985**, *104*, 266-272; c) C. Hubschwerlin, *Synt. Comm.* **1986**, 962-964.
- [185] a) R. Hoffmann and B. Kemper, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5263-5266; b) W. Roush and A. Walts, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3427-3430.
- [186] W. Roush, M. Adam and D. Harris, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2000-2003.
- [187] a) W. Roush, A. Walts and L. Hoong, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8186-8190; b) W. Roush and M. Kageyama, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4327-4330.

- [188] a) W. Roush, S. Peseckis and A. Walts, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3429-3432; b) W. Roush, D. Harris and B. Lesur, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2227-2230.
- [189] S. Goldberg and R. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 807-810.
- [190] T. Dinh, X. Du, C. Smith and R. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6773-6783.
- [191] A. Feher-Voelger, J. Borges-Gonzalez, R. Carrillo, E. Morales, J. Gonzalez-Plata and T. Martin, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4007-4022.
- [192] a) K. Prasad and A. Chandrakumar, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6312-6315; b) S. R. Vangala and A. Kamal, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1341-1347; c) C. Kumar, V. Reddy, S. Babu and M. Rao, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4382-4384.
- [193] S. Jenkinson, T. Harris and G. Fleet, *Tetrahedron Asym.* **2004**, *15*, 2667-2679.
- [194] a) K. Nicolaou, C. Gelin, J. Seo, Z. Huang and T. Umezawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9900-9907; b) Y. Hamada, S. Hara and K. Makino, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1081-1085.
- [195] R. Johnsson, R. Cukalevski, F. Dragen, D. Ivanisevic, I. Johansson, L. Petersson, E. Wettergren, K. Yam, B. Yang and U. Ellervik, *Carbohydrate research* **2008**, *343*, 2997-3000.
- [196] a) R. Johnsson, D. Olsson and U. Ellervik, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5226-5232; b) L. Jiang and T. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 355-358.
- [197] A. Reitz, S. Nortey and B. Maryanoff, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4191-4202.
- [198] a) G. Tojo and M. I. Fernandez, *Oxidation of primary Alcohols to Carboxylic Acids A guide to current Common Practice* **2007**, Chapter 6, 79-103; b) M. Shibuya, R. Doi, T. Shibuta, S. Uesugi and Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5006-5009.
- [199] a) M. Venkataiah, P. Somaiah, G. Reddipalli and N. Fadnavis, *Tetrahedron Asym.* **2009**, *20*, 2230-2233; b) L. Thomas, D. Gueyrard and P. Goekjian, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4599-4601.
- [200] O. Yonemitsu, N. Nakajima, K. Horita and R. Abe, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4139-4142.
- [201] V. Patil, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1481-1484.
- [202] K. Takao, N. Hayakawa, R. Yamada, T. Yamaguchi, H. Saegusa, M. Uchida, S. Samejima and K. Tadano, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6452-6461.
- [203] S. Chandrasekhar, S. Yaragorla, L. Sreelakshmi and R. Reddy, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5174-5183.
- [204] A. Ghosh and X. Xu, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2055-2058.
- [205] D. Williams and K. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 765-766.
- [206] M. Gesinski, K. Tadetch and S. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5342-5345.
- [207] M. Hangyou, H. Ishiyama, Y. Takahashi, T. Kubota and J. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1475-1477.
- [208] J. Yu, J. Lai, N. Balu, M. Reddy, W. Duan, E. Fogel, J. Capdevila and J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3939-3941.
- [209] S. Kiren and L. Williams, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2905-2908.
- [210] H. Acharya and Y. Kobayashi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3329-3343.
- [211] H. Boehm, S. Handa, G. Pattenden, L. Roberts, A. Blake and W. Li, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 3522-3538.
- [212] A. Furstner, T. Nagano, C. Muller, G. Seidel and O. Muller, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1452-1462.
- [213] J. Epp and T. Widlanski, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 293-295.
- [214] A. De Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi and G. Piancatelli, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974-6477.
- [215] I. Patterson and M. Tudge, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 343-347.
- [216] J. Gu, M. Okamoto, M. Terada, K. Mikami and T. Nakai, *Chem. Lett* **1992**, 1169-1172.
- [217] a) M. Reetz, K. Kessler and A. Jung, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 989-990; b) C. Castiviela, M. Diaz-de-Villegas, J. Galvez and J. Garcia, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9563-9574.
- [218] K. Mori, T. Uno and M. Kido, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4193-4204.

- [219] a) D. E. Ward, M. Sales and M. Hrapchak, *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1775-1785; b) D. E. Ward, M. Hrapchak and M. Sales, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 57-60.
- [220] a) K. Iwanami and T. Oriyama, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1324-1325; b) K. Iwanami, M. Aoyagi and T. Oriyama, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7487-7490.
- [221] K. Iwanami, M. Aoyagi and T. Oriyama, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4741-4744.
- [222] J. LaMattina and C. Mularski, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4800-4805.
- [223] a) G. Chelucci, *Tetrahedron Asym.* **1995**, *6*, 811-826; b) P. Hutin, M. Haddad and M. Larchevêque, *Tetrahedron Asym.* **2000**, *11*, 2547-2553.
- [224] a) O. Kulinkovich, A. Savchenko, S. Sviridov and D. Vasilevski, *Mendeleev Commun.* **1993**, 230-231; b) O. Kulinkovich, S. Sviridov, D. Vasilevski and T. Pritytskaya, *Zh. Org. Khim.* **1989**, *25*, 2244-2245.
- [225] O. Kulinkovich, S. Sviridov and D. Vasilevski, *Synthesis* **1991**, 234.
- [226] a) Y. D. Wu and Z. D. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5777-5786; b) D. G. Kananovich and O. Kulinkovich, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1536-1547; c) O. G. Kulinkovich, D. A. Vasilevski, A. I. Savchenko and S. V. Sviridov, *Zh. Org. Khim.* **1991**, *27*, 1428-1430.
- [227] O. Kulinkovich, N. Masalov, V. Tyvorskii, D. De Kimpe and M. Keppens, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1095-1096.
- [228] A. Bekish, V. Isakov and O. Kulinkovich, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6979-6981.
- [229] S. Denmark and L. Marcin, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1675-1686.
- [230] B. Achmatowicz, P. Jankowski and J. Wicha, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5589-5592.
- [231] H. Vnekatesan, M. C. Davic, Y. Altas, J. P. Snyder and D. C. Liotta, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3653-3661.
- [232] I. L. Lysenko, A. V. Bekish and O. G. Kulinkovich, *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 875-879.
- [233] A. V. Brekish, K. N. Prokhorevich and O. G. Kulinkovich, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5069-5075.
- [234] V. N. Kovalenko, N. V. Masalov and O. G. Kulinkovich, *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 1318-1324.
- [235] I. Haym and M. Brimble, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7649-7665.
- [236] E. J. Corey, S. A. Rao and M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9345-9346.
- [237] V. I. Tyvorskii, D. A. Astashko and O. G. Kulinkovich, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1473-1479.
- [238] D. A. Astashko, O. G. Kulinkovich and V. I. Tyvorskii, *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 719-723.
- [239] O. G. Kulinkovich and O. L. Epstein, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3757-3758.
- [240] O. G. Kulinkovich and O. L. Epstein, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1823-1826.
- [241] K. A. Keaton and A. J. Phillips, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2717-2719.
- [242] K. Keaton and A. J. Phillips, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1083-1086.
- [243] a) H. Kende, *Ann. Rev. Plant Physiol.* **1993**, *44*, 283 - 307; b) S. F. Yang and N. E. Hoffman, *Ann. Rev. Plant Physiol.* **1984**, *35*, 155 -189.
- [244] a) V. Butz and E. Vilsmaier, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6031 -6044; b) J. Seibel, E. Vilsmaier, K. Fröhlich, G. Maas and R. Wagemann, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 715 -730; c) E. Vilsmaier, R. Adam, P. Altmeier, J. Fath, H. J. Scherer, G. Maas and O. Wagner, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6683 -6696; d) E. Vilsmaier, C. Tetzlaff, V. Butz and G. Maas, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8133 -8144.
- [245] T. Kienzler, P. Strazewski and C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1078-1084.
- [246] V. Chaplinski and A. De Meijere, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 413-415.
- [247] A. De Meijere, C. Williams, A. Kourdioukov, A. Sviridov, V. Chaplinski, M. Kordes, A. Savchenko, C. Stratmann and M. Noltemeyer, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3789-3801.
- [248] A. De Meijere, V. Chaplinski, H. Winsel, M. Kordes, B. Stecker, V. Gazizova, A. Savchenko, R. Boese and F. Schill, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13862-13875.
- [249] A. D. Meijere, S. I. Kozhushkov and A. I. Savchenko, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 2033-2055.
- [250] C. Falér and M. Joullié, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1987-1990.

- [251] a) S. Kozhushkov, R. Langer, D. Yufit, J. Howard, H. Schill, D. Demus, K. Miyazawa and A. De Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 289-303; b) V. Chaplinski, H. Winsel, M. Kordes and A. De Meijere, *Synlett* **2011**, 111-114.
- [252] J. Lee and J. K. Cha, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1584-1585.
- [253] S. Wiedemann, D. Frank, H. Winsel and A. De Meijere, *Org. Lett.* **2003**, 5, 753-755.
- [254] P. Bertus and J. Szymoniak, *Chem. Commun.* **2001**, 1792-1793.
- [255] P. Bertus and J. Szymoniak, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7133-7136.
- [256] P. Bertus, C. Menant, C. Tanguy and J. Szymoniak, *Org. Lett.* **2008**, 10, 777-780.
- [257] P. Bertus and J. Szymoniak, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3965-3968.
- [258] a) C. Laroche, J. Behr, S. J., P. Bertus, C. Schutz, P. Vogel and R. Plantier-Royon, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 4047-4054; b) C. Laroche, D. Harakat, P. Bertus and J. Szymoniak, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3482-3487; c) C. Laroche, R. Plantier-Royon, J. Szymoniak, P. Bertus and J. Behr, *Synlett* **2006**, 223-226.
- [259] P. Bertus and J. Szymoniak, *Synlett* **2003**, 265-267.
- [260] R. P. Hanzlik and R. H. Tullman, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2048-2052.
- [261] L. Larquetoux, N. Ouhamou, A. Chiaroni and Y. Six, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4654-4662.
- [262] C. Kaiser, A. Burger, L. Zirngibl, C. S. Davis and C. L. Zirkle, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 768-773.
- [263] P. N. Confalone and E. M. Huie, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2994-2997.
- [264] a) L. Larquetoux, J. A. Kowalska and Y. Six, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3517-3525; b) M. E. Kuehne and J. C. King, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 304-311.
- [265] a) J. Lee, C. Kang, H. Kim and J. Cha, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 291-292; b) J. U, J. Lee and J. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5233-5236.
- [266] F. Lecornué and J. Ollivier, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3600-3604.
- [267] a) F. Lecornué, R. Paugam and J. Ollivier, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2589-2598; b) F. Lecornué and J. Ollivier, *Synlett* **2004**, 1613-1615.
- [268] M. Jida and J. Ollivier, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 4041-4049.
- [269] a) H. Lee, M. Sung, S. Blackstock and J. Cha, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11322-11324; b) J. Lee and J. Cha, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1584-1585.
- [270] G. Tebben, K. Rauch, C. Stratmann, C. Williams and A. De Meijere, *Org. Lett.* **2003**, 5, 483-485.
- [271] C. Madelaine, N. Ouhamou, A. Chiaroni, E. Vedrenne, L. Grimaud and Y. Six, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 64, 8878-8898.
- [272] M. Gensini, S. Kohushkov, D. Yufit, J. Howard, M. Es-Sayed and A. De Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2499-2507.
- [273] B. Cao, D. Xiao and M. Joullie, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1799-1801.
- [274] M. Gensini and A. De Meijere, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 785-790.
- [275] C. Laroche, P. Bertus and J. Szymoniak, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2485-2487.
- [276] D. Astashko, H. Lee, D. Bobrov and J. Cha, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5528-5532.
- [277] a) M. Reetz, J. Westermann, R. Steinbach, B. Wenderoth, R. Peter, R. Ostarek and S. Maus, *Chem. Ber.* **1985**, 118, 1421-1440; b) M. Rausch and H. Gordon, *J. Organomet. Chem.* **1974**, 74, 85-90.
- [278] A. Wolan and Y. Six, *Tetrahedron* **2010**, 66, 15-61.
- [279] G. Malik, A. Ferry, X. Guinchard, T. Cresteil and D. Crich, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 2168-2179.
- [280] S. Schneller and W. Ye, *Biorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 5315-5318.

Chapitre 4 : Partie Expérimentale : Description des composés synthétisés

Conditions générales

Les solvants nécessaires pour des réactions anhydres ont été distillés avant l'emploi selon les méthodes classiques :

- Le THF et le toluène sur un mélange sodium-benzophénone ;
- Le Dichlorométhane et le méthanol sur l'hydruure de calcium.

Les chromatographies analytiques sur couche mince sont réalisées sur des feuilles d'aluminium recouvertes de silice Merck 60F₂₅₄ (épaisseur 0.2 mm). Les produits sont révélés à l'aide de la lampe UV (254nm) puis par une solution aqueuse de KMnO₄ ou H₂SO₄ ou avec une solution d'acide phosphomolybdique. Les chromatographies sur colonne ont été réalisées avec du gel de silice Merck 60 (40-63 µm).

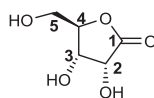
Les spectres RMN (Résonance Magnétique Nucléaire) sont enregistrés à 300MHz, 400MHz ou 500MHz pour le proton et à 75MHz, 100MHz, 125MHz pour le carbone sur des spectromètres Bruker (DRX300, ALS400 et DRX500) et à 188MHz pour le fluor sur un spectromètre Bruker (ALS300). Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) et les constantes de couplage (J) en hertz (Hz). Le tétraméthylsilane (TMS) est pris comme référence interne. La multiplicité des signaux est indiquée par une minuscule : singulet (s), doublet (d), doublet de doublet (dd), doublet de doublet dédoublé (ddd), doublet de doublet de doublet de doublet (dddd), doublet de doublet de triplet (ddt), triplet (t), quadruplet (q), et multiplet (m). La multiplicité des signaux ¹³C est, lorsqu'elle est précisée, déterminée par le spectre ¹³C DEPT. Des expériences COSY, HSQC, HMBC et NOESY ont été réalisées afin d'attribuer les signaux. Les multiplicités apparentes sont données entre crochets dans le cas échéant.

Les spectres de masse ont été obtenus à l'aide d'un spectromètre TermFinnigan MAT 95XL, au centre de spectrométrie de Masse de l'UMR 5246, à l'Université Claude Bernard Lyon 1, par le Dr Florian Albrieux.

Les pouvoirs rotatoires optiques sont mesurés au moyen d'un polarimètre Perkin-Elmer, à l'aide du sodium et sont déterminés par la relation suivante :

$[\alpha]_D = \alpha_{lu} / (c \cdot l)$ ou α_{lu} est le pouvoir rotatoire lu sur l'appareil, c la concentration de l'échantillon en g / ml et l, la longueur de la cuve en dm (1 dm).

Synthèse de D-ribonolactone (**5a**)



Dans un tricol de 100 ml est chargé du D-ribose (9,26 g, 61,7 mmol, 1,0 eq) et du sodium bicarbonate (10,36 g, 0,123 mmol, 2,0 eq). Le solide est mis en suspension dans 60 ml d'H₂O distillée puis le mélange est agité pendant 15 min à RT pour solubiliser l'ensemble des solides. Le brome (3,3 ml, 64 mmol, 1,05 eq) est ajouté par l'intermédiaire d'une ampoule de coulée isobare via un léger goutte-à-goutte tout en maintenant la température en dessous de 5°C. Le milieu est remonté à RT et agité durant 1h supplémentaire avant de neutraliser l'excès de brome (ie la couleur jaune) par du sodium bisulfite (0,60 g, 5,79 mmol). La solution redevenue incolore est concentrée et le résidu solide obtenu est dilué dans 40 ml d'EtOH absolu puis chauffé au bain – marie pendant 30 min avant d'être filtré à chaud. Le solide est lavé avec 40 ml d'EtOH supplémentaire. Les filtrats combinées sont laissés au réfrigérateur pendant une nuit puis filtrés de nouveau. Après séchage la ribonolactone **5a** est obtenue sous forme de solide blanc (6,7 g, 45,3 mmol, 73%). A noter qu'une seconde fraction à partir de la solution mère peut être isolée.

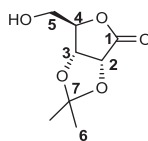
RMN ¹H de la D-ribonolactone (DMSO-d₆, 300MHz)

δ = 3,57 (2H, dd, ³J_{H5-OH5} = 5,4Hz, ³J_{H5-H4} = 3,9Hz, H5), 4,11 (1H, dd, ³J_{H2-H3} = 5,1Hz, ³J_{H2-OH2} = 3,9Hz, H2), 4,22 (1H, t, ³J_{H4-H5} = 3,6Hz, H4), 4,42 (1H, dd, ³J_{H3-OH3} = 7,5Hz, ³J_{H3-H2} = 5,4Hz, H3), 5,15 (1H, t, ³J_{OH5-H5} = 5,4Hz, OH5), 5,36 (1H, d, ³J_{OH2-H2} = 3,6Hz, OH2), 5,74 (1H, d, ³J_{OH3-H3} = 7,5Hz, OH3).

RMN ¹³C de la D-ribonolactone (DMSO-d₆, 75MHz)

δ = 60,52 (C5), 68,65 (C2), 69,31 (C3), 85,46 (C4), 176,57 (C1).

Synthèse du (3aR,6R,6aR)-6-(hydroxyméthyl)-2,2-diméthyl-2,3-dihydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4(3aH)-one (**5**)



Dans un ballon de 100 ml est mis en suspension la D-ribonolactone (4,9 g, 20,6 mmol, 1,0 eq) dans de l'acétone pour synthèse (62 ml) puis est ajouté 1,6 ml d'H₂SO₄ concentré. Le mélange est agité durant 3h à RT et suivi par CCM (Eluant AE/EP = 1/2). Une fois le milieu acide neutralisé avec une solution saturée de NaHCO₃, le mélange est filtré sur célite, et le filtrat est concentré. Le produit **5** (3,42 g, 18,33 mmol, 89%) est obtenu par cristallisation dans EtOH sous forme de solide blanc. (R_f = 0,3 dans AE/EP = 1/2).

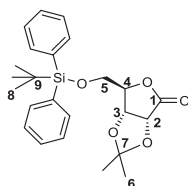
RMN ¹H du **5** (CDCl₃, 300MHz)

$\delta = 1,38$ (3H, s, H6), 1,47 (3H, s, H6'), 2,49 (1H, br, OH), 3,81 (1H, dd, $^2J_{H5a-H5b} = 12,3\text{Hz}$, $^3J_{H5a-H4} = 1,8\text{Hz}$, H5a), 4,00 (1H, dd, $^2J_{H5b-H5a} = 12,3\text{Hz}$, $^3J_{H5b-H4} = 2,1\text{Hz}$, H5b), 4,63 (1H, pt, $^3J_{H4-H5b} = ^3J_{H4-H5a} = 2,1\text{Hz}$, H4), 4,78 (1H, d, $^3J_{H3-H2} = 5,4\text{Hz}$, H3), 4,83 (1H, d, $^3J_{H2-H3} = 5,4\text{Hz}$, H2).

RMN ^{13}C du **5** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 25,43$ (C6), 26,74 (C6'), 61,89 (C5), 75,67 (C2), 78,35 (C3), 82,93 (C4), 113,14 (C7), 175,22 (C1).

Synthèse du (3aR,6R,6aR)-6-(((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyldihydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4(3aH)-one (**3a**)



Dans un ballon de 100 ml est mis sous argon, le composé **5** (1 g, 5,3 mmol, 1,0 eq), puis dilué dans du DMF anhydre (11 ml). L'imidazole (0,72 g, 10,6 mmol, 2,0 eq) et le TBDPSCl (1,63 ml, 6,2 mmol, 1,2 eq) sont ensuite rajoutés au mélange. La réaction est ensuite agitée à RT pendant la nuit puis hydrolysée à l'aide d' H_2O distillée (5 ml). La phase aqueuse est extraite à AE (3*10 ml) puis les phases organiques combinées sont lavées avec H_2O distillée (5*5 ml), puis à la saumure (2*5 ml), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées sur coton et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par recristallisation ans EtOH pour donner le composé **3a** (2,05 g, 4,8 mmol, 92%) sous forme de solide blanc cristallin ($R_f = 0,39$ dans AE/EP = 0,5/9,5).

MS (ESI^+) : $m/z = 449,2$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$

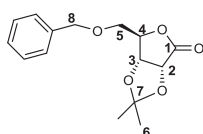
RMN ^1H du **3a** (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 1,04$ (9H, s, H8), 1,40 (3H, s, H6), 1,49 (3H, s, H6'), 3,75 (1H, dd, $^2J_{H5a-H5b} = 11,4\text{Hz}$, $^3J_{H5a-H4} = 1,5\text{Hz}$, H5a), 3,92 (1H, dd, $^2J_{H5b-H5a} = 11,4\text{Hz}$, $^3J_{H5b-H4} = 2,4\text{Hz}$, H5b), 4,58 (1H, pt, $^3J_{H4-H5a} = ^3J_{H4-H5b} = 1,8\text{Hz}$, H4), 4,73 (1H, d, $^3J_{H2-H3} = 5,7\text{Hz}$, H2), 4,90 (1H, d, $^3J_{H3-H2} = 5,7\text{Hz}$, H3), 7,35-7,65 (10H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **3a** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 19,01$ (C8), 25,53 (C6), 26,76 (C6') 31,76 (C9), 63,51 (C5), 75,77 (C3), 78,38 (C2), 82,29 (C4), 113,03 (C7), 127,92 (2*C-(o, m)-Ph), 130,14 (2*C-(o, m)-Ph), 131,57 (2*C-(p)-Ph), 132,33 (4*C-(o, m)-Ph), 135,31 (Cipso), 135,54 (Cipso), 174,0 (C1).

Synthèse du (3aR,6R,6aR)-6-((benzyloxy)methyl)-2,2-dimethyldihydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4(3aH)-one (**3b**)



Dans un ballon de 50 ml est chargé le composé **5** (0,27 g, 1,33 mmol, 1,0 eq) sous argon, puis il est dilué dans 2,5 ml de DMF anhydre. A cette solution à 0°C est ajouté le BnBr (0,3 ml, 1,60 mmol, 1,2 eq) suivi en plusieurs portions par NaH (0,07 g, 1,73 mmol, 1,3 eq). Le mélange est remonté à RT pour une durée de 16h puis hydrolysé avec H₂O distillée (5 ml). La phase aqueuse est extraite a AE (4*10 ml) et les phases organiques combinées sont lavées à l'eau distillée (5*5 ml), puis à la saumure (10 ml), séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par colonne (Eluant EP/AE = 3/1) pour donner **3b** (0,37 g, 1,34 mmol, 94%) sous forme d'huile incolore visqueuse.

MS (ESI⁺) : m/z = 301,1 [M+Na]⁺

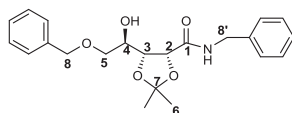
RMN ¹H du **3b** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,38 (3H, s, H6), 1,48 (3H, s, H7), 3,68 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 10,8Hz, ³J_{H5a-H4} = 1,8Hz, H5a), 3,73 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 10,8Hz, ³J_{H5b-H4} = 2,1Hz, H5b), 4,47 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 11,7Hz, H8a), 4,57 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 11,7Hz, H8b), 4,66 (1H, pt, ³J_{H4-H5a} = ³J_{H4-H5b} = 2,1Hz, H4), 4,72 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 5,4Hz, H2), 4,79 (1H, d, ³J_{H3-H2} = 5,4Hz, H3), 7,22-7,40 (5H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **3b** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 25,98 (C6), 26,87 (C6'), 69,09 (C5), 74,93 (C8), 75,76 (C3), 78,46 (C2), 81,14 (C4), 113,20 (C7), 127,74 (2*C-(o, m)-Ph), 128,19 (C-(p)-Ph), 128,70 (2*C-(o, m)-Ph), 137,02 (Cipso), 174,48 (C1).

Synthèse du (4R,5R)-N-benzyl-5-((R)-2-(benzyloxy)-1-hydroxyethyl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-carboxamide (**10b**)



Une solution de lactone **3b** (0,1 g, 0,36 mmol, 1,0 eq), triéthylamine (0,15 ml, 1,08 mmol, 3,0 eq) et NHBN₂ (0,12 ml, 1,08 mmol, 3,0 eq) dans le THF anhydre sous argon est chauffée à reflux durant 18h. Ensuite le mélange réactionnel est versé dans 30 ml d'H₂O distillée, et la phase aqueuse est extraite à AE (3*10 ml). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution de HCl 5% (15 ml) puis avec H₂O distillée (15 ml) et enfin avec de la saumure (15 ml). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 2/8) pour donner l'amide **10b** (0,13 g, 0,26 mmol, 72%) sous forme de cristal incolore.

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₂₂H₂₇NO₅ 385,1889; trouvée 385,1877

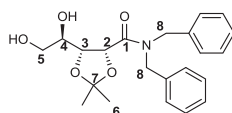
RMN ¹H du **10b** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,38 (3H, s, H6), 1,46 (3H, s, H6'), 3,65 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 10,2Hz, ³J_{H5a-H4} = 5,1Hz, H5a), 3,73-3,81 (2H, m, H4 + H5b), 4,45 (1H, dd, ²J_{H8'a-H8'b} = 15,0Hz, ³J_{H8'a-NH} = 6,0Hz, H8'a), 4,51-4,73 (5H, m, H2 + H3 + 2*H8 + H8'b), 5,02 (1H, br, NH), 7,11-7,40 (10H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **10b** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 24,63 (C6), 27,04 (C6'), 43,17 (C8'), 70,19 (C4), 71,26 (C5), 73,36 (C8), 76,94 (C2), 77,71 (C3), 110,34 (C7), 127,40 (C-(p)-Ph), 127,52 (2*C-(o, m)-Ph), 127,58 (2*C-(o, m)-Ph), 127,67 (C-(p)-Ph), 128,23 (2*C-(o, m)-Ph), 128,82 (2*C-(o, m)-Ph), 137,23 (Cipso), 138,35 (Cipso), 171,37 (C1).

Synthèse du (4R,5R)-N,N-dibenzyl-5-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-carboxamide (**10c**)



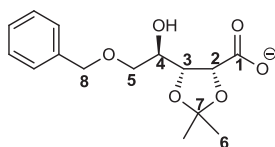
Dans un ballon de 50 ml est chargé de la dibenzylamine (0,27 ml, 1,41 mmol, 3,0 eq) après avoir été coévaporé deux fois au toluène (2*5 ml). Le ballon est mis sous atmosphère d'argon puis dilué dans 4 ml de THF anhydre. A cette solution est ajouté 1,32 ml de DIBALH (1,0M, 1,32 mmol, 3,0 eq). Une fois l'ajout effectué la réaction est agitée pendant 2h à 0°C. Le ballon est relié à un autre ballon contenant la lactone **3a** (0,2 g, 0,47 mmol, 1 eq) diluée dans 4 ml de THF sous argon. Dans le ballon contenant l'ion dibenzylamidure à -20°C est ajoutée la lactone goutte-à-goutte à l'aide d'une canule. Une fois l'ajout terminé la réaction est agitée durant 3h supplémentaires à -20°C suivie de 2h à RT. Le mélange est ensuite traité avec une solution de tartrate de sodium et de potassium saturée puis laissé agiter durant la nuit. Il est ensuite filtré et la phase aqueuse est extraite à AE (3*5 ml). Les phases organiques combinées sont lavées à l'acide citrique puis à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton, et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 5/5) pour obtenir **10c** (35 mg, 0,09 mmol, 19%) sous forme d'huile incolore.

MS (ESI⁺) : m/z = 408,2 [M + Na]⁺

RMN ¹H du **10c** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,40 (3H, s, H6), 1,42 (3H, s, H6'), 3,08 (2H, br, 2*OH), 3,67 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 11,7Hz, ³J_{H5a-H4} = 5,7Hz, H5a), 3,76 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 11,7Hz, ³J_{H5b-H4} = 4,8Hz, H5b), 3,98 (1H, m, H4), 4,48 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 15,0Hz, H8a), 4,78 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 15,0Hz, H8b), 4,66 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 16,2Hz, H8'a), 4,72 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 16,2Hz, H8'b), 4,73 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 7,5Hz, H2), 4,80 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 7,5Hz, ³J_{H3-H4} = 5,1Hz, H3), 7,14-7,42 (10H, m, Ph-H).

Synthèse du potassium (4R,5R)-5-((R)-2-(benzyloxy)-1-hydroxyethyl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-carboxylate (**13**)



La lactone **3b** (2,02 g, 7,3 mmol, 1,0 eq) est dilué dans du MeOH à RT. A ce mélange sous agitation est ajouté du K₂CO₃ (1,5 g, 10,8 mmol, 1,5 eq) et le mélange est chauffé pendant 2h à 65°C, contrôlé

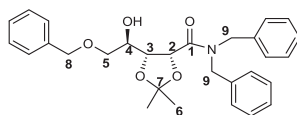
par CCM (Eluant AE/EP =2/8). La réaction terminée, le mélange est refroidi et filtré sur célite puis le MeOH est évaporé pour donner **13** (2,44 g, 7,3 mmol, 100%) sous forme de solide.

MS (ESI⁻) : m/z = 295,0 [M]

RMN ¹H du **13** (MeOD, 300MHz)

δ = 1,32 (3H, s, H6), 1,47 (3H, s, H6'), 3,60 (1H, dd, ³J_{H5a-H4} = 6,0Hz, ²J_{H5a-H5b} = 10,2Hz, H5a), 3,73 (1H, dd, ³J_{H5b-H4} = 2,4Hz, ²J_{H5b-H5a} = 10,2Hz, H5b), 3,81 (1H, ddd, ³J_{H4-H5b} = 2,4Hz, ³J_{H4-H5a} = 6,3Hz, ³J_{H4-H3} = 8,4Hz, H4), 4,32 (1H, ³J_{H3-H2} = 7,2Hz, ³J_{H3-H4} = 8,4Hz, H3), 4,55 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,3Hz, H8a), 4,60 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 7,2Hz, H2), 4,61 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,3Hz, H8b), 7,22-7,42 (5H, m, Ph-H).

Synthèse du (4R,5R)-N,N-dibenzyl-5-((R)-2-(benzyloxy)-1-hydroxyethyl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-carboxamide (**14**)



Dans un ballon de 50 ml est chargé de la dibenzylamine (0,53 ml, 2,8 mmol, 4,0 eq) après avoir été coévaporé deux fois au toluène (2*5 ml). Le ballon est mis sous atmosphère d'argon puis dilué dans 4 ml de THF anhydre. A cette solution est ajouté 1,75 ml de DIBALH (1,2M, 2,1 mmol, 3 eq). Une fois l'ajout effectué la réaction est agitée pendant 2h à 0°C. Le ballon est relié à un autre ballon contenant la lactone **3b** (0,2 g, 0,7 mmol, 1 eq) dilué dans 6 ml de THF sous argon. Dans le ballon contenant l'ion dibenzylamidure à -20°C est ajoutée la lactone goutte-à-goutte à l'aide d'une canule. Une fois l'ajout terminé la réaction est agitée durant 3h supplémentaires suivi de 2h à RT. Le mélange est ensuite traité avec une solution de tartrate de sodium et de potassium saturée. Le mélange est laissé agiter durant la nuit puis filtré sur fritté et la phase aqueuse est extraite a AE (3*5 ml). Les phases organiques combinées sont lavées à l'acide citrique puis à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton, et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 1,5/8,5) pour obtenir **14** (0,15 g, 0,37 mmol, 47%) sous forme de solide cristallin.

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₂₉H₃₃NNaO₅ 485,2251; trouvée 498,2253

[α]_D = 12,0 (c 5,94 - CH₂Cl₂)

RMN ¹H du **14** (CDCl₃, 300MHz)

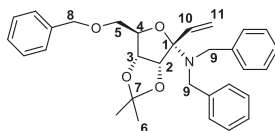
δ = 1,32 (3H, s, H6), 1,58 (3H, s, H6'), 3,02 (1H, br, OH), 3,60 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,9Hz, ³J_{H5a-H4} = 5,7Hz, H5a), 3,73 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,9Hz, ³J_{H5b-H4} = 3,0Hz, H5b), 4,12 (1H, m, H4), 4,18 (1H, d, ²J_{H9a-H9b} = 14,4Hz, H9a), 4,26 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 8,7Hz, ³J_{H3-H2} = 6,3Hz, H3), 4,38 (1H, d, ²J_{H9'a-H9'b} = 14,4Hz, H9'a), 4,57 (2H, s, H8), 4,68 (1H, d, ²J_{H9'b-H9'a} = 14,4Hz, H9'b), 4,97 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 6,3Hz, H2), 5,02 (1H, d, ²J_{H9b-H9a} = 14,4Hz, H9b), 7,18-7,40 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **14** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 25,74 (C6), 27,15 (C6'), 48,79 (C9), 49,71 (C9'), 68,89 (C4), 71,77 (C5), 73,46 (C8), 74,63 (C2), 77,87 (C3), 110,58 (C7), 126,73 (2*C-(o, m)-Ph), 127,60 (C-(p)-Ph), 127,76 (2*C-(o, m)-Ph), 127,80 (C-(p)-Ph), 127,83 (C-(p)-Ph), 128,52 (2*C-(o, m)-Ph), 128,64 (2*C-(o, m)-Ph), 128,73

(2*C-(o, m)-Ph), 129,07 (2*C-(o, m)-Ph), 136,26 (Cipso), 137,01 (Cipso), 138,17 (Cipso), 169,68 (C1).

Synthèse du (3aR,4S,6R,6aR)-N,N-dibenzyl-6-((benzyloxy)methyl)-2,2-diméthyl-4-vinyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-amine (**19**)



Dans un ballon de 50 ml sous argon est dilué le composé **14** (0,1 g, 0,21 mmol, 1 eq) dans du THF anhydre. A 0°C est ajouté de la triéthylamine (0,046 ml, 0,32 mmol, 1,5 eq) suivi de MsCl (0,022 ml, 0,32 mmol, 1,5 eq). Après avoir caractérisé la présence du mésylate par CCM (Eluant AE/EP = 3/7) par comparaison avec le réactif de départ, la solution est refroidie de nouveau afin d'ajouter le bromure de vinylmagnésium (0,60 ml, 0,42 mmol, 2, eq). La réaction semble exothermique. Après 2h, la solution est neutralisée avec (5 ml) d'H₂O distillée. La phase aqueuse est extraite au DCM (3*5 ml) et les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 0,5/9,5) pour isoler le composé **19** (70 mg, 0,14 mmol, 69%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₃₁H₃₆NO₄ 486,2639; trouvée 483,2614

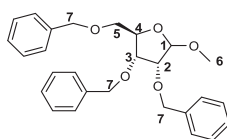
RMN ¹H du **19** (CDCl₃, 500MHz)

δ = 1,20 (3H, s, H6), 1,39 (3H, s, H6'), 3,54 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 10,0Hz, ³J_{H5a-H4} = 6,0Hz, H5a), 3,73 (2H, d, ²J_{H9a-H9b} = 15,0Hz, H9a), 3,81 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 10,0Hz, ³J_{H5b-H4} = 6,0Hz, H5b), 3,88 (2H, d, ²J_{H9b-H9a} = 15,0Hz, H9b), 4,27 (1H, m, H4), 4,53 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,0Hz, H8a), 4,57 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,0Hz, H8b), 4,63-4,66 (2H, m, H2 + H3), 5,46 (1H, dd, ³J_{H11a-H10} = 11,0Hz, ²J_{H11a-H11b} = 2,5Hz, H11a), 5,56 (1H, dd, ³J_{H11b-H10} = 17,5Hz, ²J_{H11b-H10} = 2,5Hz, H11b), 6,00 (1H, ³J_{H10-H11a} = 17,5Hz, ³J_{H10-H11a} = 11,0Hz, H10), 7,10-7,40 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **19** (CDCl₃, 125MHz)

δ = 25,25 (C6), 26,19 (C6'), 54,04 (2*C9), 68,13 (C5), 73,44 (C8), 77,64 (C4), 81,69 (C3), 84,34 (C2), 100,59 (C1), 112,71 (C7), 118,35 (C11), 126,70 (2*C-(p)-Ph), 127,64 (C-(p)-Ph), 127,82 (2*C-(o, m)-Ph), 128,11 (4*C-(o, m)-Ph), 128,43 (2*C-(o, m)-Ph), 128,72 (4*C-(o, m)-Ph), 131,23 (C10), 138,61 (Cipso), 140,73 (2*Cipso).

Synthèse du (2R,3R,4R)-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)méthyl)-5-méthoxytetrahydrofuran (**21**)



A 0°C est ajouté 0,5 ml d'H₂SO₄ concentré à une solution de D-ribose (5 g, 33,3 mmol, 1 eq) dilué dans le méthanol (100 ml). Le mélange est laissé au réfrigérateur pendant 20h puis le milieu acide est neutralisé à l'aide d'une résine Dowex basique. La solution obtenue est ensuite concentrée et le sirop

obtenu est filtré sur colonne de silice pour obtenir un mélange ($\alpha/\beta = 1/16$, 5,07 g, 30,9 mmol, 93%) de α -méthylribofuranose et β -méthylribofuranose sous forme d'huile visqueuse incolore. Le ribofuranose est ensuite dilué sous argon dans du DMF anhydre (150 ml). A 0°C et sous agitation est ajouté le BnBr (10,5 ml, 84,0 mmol, 3,5 eq) suivi de NaH (4,1 g, 96,0 mmol, 4,0 eq) en plusieurs portions. Une fois l'ajout terminé, le mélange est progressivement remonté à RT pour une nuit et contrôlé par CCM (Eluant AE/EP = 2/8). La réaction est ensuite hydrolysée avec H₂O distillée (30 ml) à 0°C puis les phases aqueuses sont extraites à AE (3*40 ml) et les phases organiques combinées sont lavées avec H₂O distillée (5*20 ml) puis à la saumure (2*20 ml), séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton et concentrées. Le composé **21** (7,0 g, 16,1 mmol, 48%) est obtenu sous forme d'huile incolore après une filtration sur gel de silice (Eluant AE/EP = 1/9)

RMN ¹H du **β -21** (CDCl₃, 300MHz)

$\delta = 3,31$ (1H, s, H6), $3,51$ (1H, dd, $^2J_{H5a-H5b} = 10,6\text{Hz}$, $^3J_{H5a-H4} = 5,7\text{Hz}$, H5a), $3,61$ (1H, dd, $^2J_{H5b-H5a} = 10,6\text{Hz}$, $^3J_{H5b-H4} = 3,8\text{Hz}$, H5b), $3,84$ (1H, d, $^3J_{H2-H3} = 4,5\text{Hz}$, H2), $4,01$ (1H, dd, $^3J_{H3-H4} = 10,4\text{Hz}$, $^3J_{H3-H2} = 4,0\text{Hz}$, H3), $4,43$ (1H, m, H4), $4,45$ (1H, d, $^2J_{H7a-H7b} = 12,0\text{Hz}$, H7a), $4,55$ (2H, d, $^2J_{H7b-H7a} = ^2J_{H7'a-H7'b} = 12,0\text{Hz}$, H7b + H7'a), $4,58$ (1H, d, $^2J_{H7'b-H7'a} = 12,0\text{Hz}$, H7'b), $4,61$ (1H, d, $^2J_{H7''a-H7''b} = 12,2\text{Hz}$, H7''a), $4,67$ (1H, d, $^2J_{H7''b-H7''a} = 12,2\text{Hz}$, H7''b), $4,92$ (1H, s, H1), 7,24-7,38 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **β -21** (CDCl₃, 75MHz)

$\delta = 55,02$ (C6), 71,34 (C5), 72,17 (C7), 72,31 (C7), 73,14 (C7), 78,41 (C4), 79,67 (C3), 80,36 (C2), 106,27 (C1), 127,35-128,29 (15*C-(o,m,p)-Ph), 128,33 (Cipso), 137,81 (Cipso), 138,34 (Cipso).

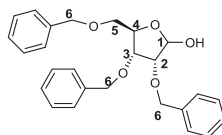
RMN ¹H de l' **α -21** (CDCl₃, 300MHz)

$\delta = 3,35$ (1H, dd, $^2J_{H5a-H5b} = 10,4\text{Hz}$, $^3J_{H5a-H4} = 4,1\text{Hz}$, H5a), $3,46$ (1H, dd, $^2J_{H5b-H5a} = 10,4\text{Hz}$, $^3J_{H5b-H4} = 4,2\text{Hz}$, H5b), $3,46$ (3H, s, H6), $3,77$ (1H, dd, $^3J_{H2-H3} = 6,9\text{Hz}$, $^3J_{H2-H1} = 4,0\text{Hz}$, H2), $3,81$ (1H, dd, $^3J_{H3-H2} = 6,9\text{Hz}$, $^3J_{H3-H4} = 2,7\text{Hz}$, H3), $4,25$ (1H, m, H4), $4,43$ (1H, d, $^2J_{H7a-H7b} = 12,0\text{Hz}$, H7a), $4,48$ (1H, d, $^2J_{H7b-H7a} = 12,0\text{Hz}$, H7b), $4,59$ (1H, d, $^2J_{H7'a-H7'b} = 12,9\text{Hz}$, H7'a), $4,59$ (1H, $^2J_{H7''a-H7''b} = 12,0\text{Hz}$, H7''a), $4,64$ (1H, d, $^2J_{H7''b-H7''a} = 12,0\text{Hz}$, H7''b), $4,68$ (1H, d, $^2J_{H7'b-H7'a} = 12,9\text{Hz}$, H7'b), $4,88$ (1H, d, $^3J_{H1-H2} = 4,2\text{Hz}$, H1), 7,20-7,43 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C de l' **α -21** (CDCl₃, 75MHz)

$\delta = 55,02$ (C6), 71,34 (C5), 72,17 (C7), 72,31 (C7), 73,14 (C7), 78,41 (C4), 79,67 (C3), 80,36 (C2), 106,27 (C1), 127,62-128,30 (15* C-(o,m,p)-Ph), 137,82 (Cipso), 137,87 (Cipso), 138,24 (Cipso).

Synthèse du (3R,4R,5R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)tetrahydrofuran-2-ol (**21b**)



Le composé **21** (0,25 g, 0,58 mmol, 1 eq) sous forme α et β est chauffé à 100°C durant une nuit dans une solution d'acide acétique 80% (5 ml). L'acide est ensuite coévaporé avec du Toluène (6*10 ml) puis le brut est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 3/7) pour donner le produit **21b** (0,22 g, 0,53 mmol, 92%) en mélange de sucre α/β sous forme d'huile incolore.

MS (ESI⁺) : m/z = 443,3 [M+Na]⁺

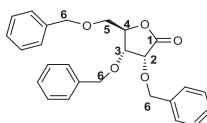
RMN ¹H du **21b** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 3,26 (0,7H, m, H5a), 3,42-3,52 (1,3H, m, H5a + H5b), 3,66 (0,7H, m, H3), 3,85 (0,7H, m, H2), 3,75-4,01 (0,6H, m, H3 + H2), 4,20-4,73 (8H, m, 6*H6 + H4 + OH), 5,29 (0,7H, m, H1), 5,25-5,40 (0,3H, m, H1), 7,22-7,36 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **21b** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 69,82 + 70,01 (C5), 72,17 + 72,35 (C6), 72,35 + 72,83 (C6), 73,41 + 73,50 (C6), 77,42 (C3), 77,68 + 77,72 (C2), 80,66 + 81,02 (C4), 96,24 + 100,32 (C1), 127,51-128,35 (15* C-(o,m,p)-Ph), 137,52 (2*Cipso), 137,94 (Cipso).

Synthèse du (3R,4R,5R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)dihydrofuran-2(3H)-one (**22**)



A une solution de **21b** (0,45 g, 1,07 mmol, 1 eq) dans le DMSO anhydre (4,5 ml) sous atmosphère d'argon à RT est ajoutée à l'aide d'une pipette de l'anhydride acétique (2,5 ml). La réaction est laissée sous agitation à RT durant un week-end et suivie par CCM (Eluant AE/EP = 3/7). Le mélange est ensuite hydrolysé avec 2 ml d'H₂O distillée puis laissé sous agitation durant deux heures supplémentaires. La phase aqueuse est extraite au DCM (3*5 ml) et les phases organiques combinées sont lavées 4 fois à l'eau distillée (4*5 ml) puis lavées à la saumure (1*15 ml), séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (AE/EP = 2/8) pour obtenir **22** (0,33 g, 0,78 mmol, 73%) sous forme d'huile visqueuse incolore.

MS (ESI⁺) : m/z = 441,2 [M+Na]⁺

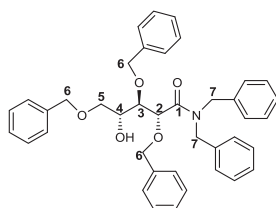
RMN ¹H du **22** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 3,56 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 11,1Hz, ³J_{H5a-H4} = 2,7Hz, H5a), 3,67 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 11,1Hz, ³J_{H5b-H4} = 3,0Hz, H5b), 4,12 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 5,7Hz, ³J_{H3-H4} = 1,8Hz, H3), 4,42 (1H, d, ²J_{H6a-H6b} = 11,7Hz, H6a), 4,44 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 5,4Hz, H2), 4,50 (1H, d, ²J_{H6'a-H6'b} = 12,0Hz, H6'a), 4,57 (1H, d, ²J_{H6b-H6a} = 11,7Hz, H6b), 4,56 (1H, ptd, ³J_{H4-H3} = 5,4Hz, ³J_{H4-H5a} = ³J_{H4-H5b} = 3,0Hz, H4), 4,72 (1H, d, ²J_{H6'b-H6'a} = 12,0Hz, H6'b), 4,76 (1H, d, ²J_{H6'a-H6'b} = 12,3Hz, H6'a), 4,96 (1H, d, ²J_{H6'b-H6'a} = 12,3Hz, H6'b), 7,16-7,42 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **22** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 68,81 (C5), 72,43 (C3), 72,79 (C6), 73,67 (C6), 73,81 (C6), 75,44 (C4), 81,85 (C2), 127,65 (2*C-(o, m)-Ph), 128,03 (C-(p)-Ph), 128,04 (2*C-(o, m)-Ph), 128,11 (C-(p)-Ph), 128,17 (C-(p)-Ph), 128,30 (2*C-(o, m)-Ph), 128,55 (2*C-(o, m)-Ph), 128,56 (2*C-(o, m)-Ph), 128,59 (2*C-(o, m)-Ph), 136,99 (Cipso), 137,18 (Cipso), 137,28 (Cipso), 172,83 (C1).

Synthèse du (2R,3R,4R)-N,N-dibenzyl-2,3,5-tris(benzyloxy)-4-hydroxypentanamide (**23**)



Le composé **22** (0,17 g, 0,28 mmol, 47%) est obtenu (après purification par une colonne AE/EP = 2/8) sous forme de solide blanc à partir du même protocole que les composés **10c** et **14**.

MS (ESI⁺) : m/z = 616,3 [MH]⁺

[α]_D = 16,43 (c 3,58 - CH₂Cl₂)

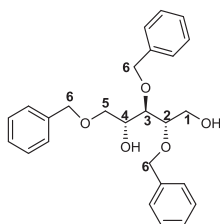
RMN ¹H du **23** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 3,21 (1H, br, OH), 3,52 (1H, d, ³J_{H5-H4} = 4,8Hz, H5), 3,92 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 6,0Hz, ³J_{H3-H4} = 5,4 Hz, H3), 4,06 (1H, m, H4), 4,17 (1H, d, ²J = 11,4Hz, H6a), 4,25-4,48 (7H, m, 4*H6 + 3*H7), 4,51 (1H, d, ²J = 11,4Hz, H6b), 4,57 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 6,0Hz, H2), 4,65 (1H, d, ²J = 14,4Hz, H7), 6,93-7,28 (25H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **23** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 49,86 (C7), 50,36 (C7'), 71,94 (C5), 72,12 (C4), 72,99 (C6), 74,42 (C6'), 74,96 (C6''), 78,03 (C2), 81,21 (C3), 127,97 (2*C-(o, m)-Ph), 128,55 (C-(p)-Ph), 128,57 (C-(p)-Ph), 128,65 (C-p-Ph), 128,68 (C-(p)-Ph), 128,87 (2*C-(o, m)-Ph), 128,89 (C-(p)-Ph), 128,97 (2*C-(o, m)-Ph), 129,01 (2*C-(o, m)-Ph), 129,32 (2*C-(o, m)-Ph), 129,39 (2*C-(o, m)-Ph), 129,41 (2*C-(o, m)-Ph), 129,61 (2*C-(o, m)-Ph), 129,71 (2*C-(o, m)-Ph), 129,79 (2*C-(o, m)-Ph), 136,57 (Cipso), 136,87 (Cipso), 137,24 (Cipso), 137,92 (Cipso), 138,15 (Cipso), 171,39 (C1).

Synthèse du (2S,3R,4R)-2,3,5-tris(benzyloxy)pentane-1,4-diol (**24**)



A une solution de **21b** (1,37 g, 3,26 mmol, 1,0 eq) dans le MeOH anhydre à 0°C sous argon est ajoutée en plusieurs portions NaBH₄ (0,50 g, 13,0 mmol, 4,0 eq). Le mélange est laissé sous agitation à RT durant plusieurs heures puis concentré et partitionné entre H₂O/AE. La phase aqueuse est extraite à AE (3*5 ml) et les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le composé **24** (1,25 g, 2,97 mmol, 91%) est obtenu sous forme d'huile incolore par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 3/7).

MS (ESI⁺) : m/z = 445,2 [M+Na]⁺

RMN ¹H du **24** (CDCl₃, 300MHz)

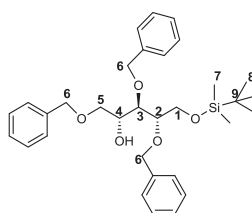
δ = 2,88 (2H, m, 2*OH), 3,61 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,6Hz, ³J_{H5a-H4} = 6,0Hz, H5a), 3,65 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,6Hz, ³J_{H5b-H4} = 3,9Hz, H5b), 3,78-3,95 (4H, m, H1 + H2 + H3), 4,05 (1H, m, H4), 4,52

(1H, d, $^2J_{H6a-H6b} = 12,0\text{Hz}$, H6a), 4,56 (1H, d, $^2J_{H6b-H6a} = 12,0\text{Hz}$, H6b), 4,59 – 4,66 (2H, m, H6'a + H6''a), 4,68 (1H, d, $^2J_{H6'b-H6'a} = 11,1\text{Hz}$, H6'b), 4,77 (1H, d, $^2J_{H6''b-H6'a} = 11,1\text{Hz}$, H6''b), 7,25-7,43 (15H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **24** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 60,99$ (C1), 70,58 (C4), 71,13 (C5), 71,99 (C7), 73,43 (C7'), 73,97 (C7''), 79,36 (C2 ou C3), 79,42 (C2 ou C3), 127,84 (3* C-(p)-Ph), 127,90 (2*C-(o, m)-Ph), 127,94 (2*C-(o, m)-Ph), 128,10 (2*C-(o, m)-Ph), 128,45 (2*C-(o, m)-Ph), 128,48 (2*C-(o, m)-Ph), 128,50 (2*C-(o, m)-Ph), 137,88 (Cipso), 138,05 (Cipso), 138,07 (Cipso).

Synthèse du (2R,3R,4S)-1,3,4-tris(benzyloxy)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)pentan-2-ol (**25**)



A une solution de **24** (0,44 g, 1,04 mmol, 1,0 eq) dans le DMF anhydre (5 ml) sous argon est ajoutée à 0°C, de l'imidazole (0,31 g, 4,55 mmol, 4,4 eq), et le TBDMSCl (0,18 g, 1,17 mmol, 1,11 eq). Le mélange est agité à RT pendant 3h et suivi par CCM (Eluant AE/EP = 1/9). De la glace est ajoutée au mélange et la phase aqueuse est extraite à AE (3*10 ml). Les phases organiques combinées sont lavées à H_2O distillée (5*5 ml), puis à la saumure (1*10 ml), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées sur coton et concentrées. Le composé **25** (0,33 g, 0,62 mmol, 60%) est obtenu sous forme d'huile incolore par une filtration sur gel de silice (AE/EP = 0,5/9,5).

HRMS (ESI^+): calculée pour $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{NaO}_5\text{Si}$ 559,2850; trouvée 559,5846

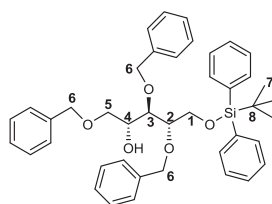
RMN ^1H du **25** (CDCl_3 , 500MHz)

$\delta = 0,07$ (6H, s, H7), 0,91 (9H, s, H8), 2,96 (1H, br, OH), 3,60 (1H, dd, $^2J_{H5a-H5b} = 10,0\text{Hz}$, $^3J_{H5a-H4} = 5,5\text{Hz}$, H5a), 3,63 (1H, dd, $^2J_{H5b-H5a} = 10,0\text{Hz}$, $^3J_{H5b-H4} = 3,5\text{Hz}$, H5b), 3,77 (1H, dd, $^3J_{H3-H2} = 6,5\text{Hz}$, $^3J_{H3-H4} = 3,5\text{Hz}$, H3), 3,79-3,83 (2H, m, H1), 3,95 (1H, m, H2), 4,02 (1H, ptd, $^3J_{H4-H5a} = 6,0\text{Hz}$, $^3J_{H4-H3} = ^3J_{H4-H5b} = 3,5\text{Hz}$, H4), 4,50 (1H, d, $^2J_{H6a-H6b} = 12,0\text{Hz}$, H6a), 4,54 (1H, d, $^2J_{H6b-H6a} = 12,0\text{Hz}$, H6b), 4,57 (1H, d, $^2J_{H6'a-H6'b} = 11,5\text{Hz}$, H6'a), 4,62 (1H, d, $^2J_{H6''a-H6''b} = 12,0\text{Hz}$, H6''a), 4,69 (1H, d, $^2J_{H6'b-H6'a} = 11,5\text{Hz}$, H6'b), 4,74 (1H, d, $^2J_{H6''b-H6''a} = 11,5\text{Hz}$, H6''b), 7,24-7,37 (15H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **25** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = -5,35$ (C7), 18,30 (C9), 25,97 (C8), 62,60 (C1), 71,06 (C4), 71,27 (C5), 72,64 (C6), 73,34 (C6'), 73,67 (C6''), 78,90 (C3), 80,63 (C2), 127,57 (C-(p)-Ph), 127,61 (C-(p)-Ph), 127,67 (C-(p)-Ph), 127,76 (2*C-(o, m)-Ph), 127,86 (2*C-(o, m)-Ph), 127,99 (2*C-(o, m)-Ph), 128,32 (2*C-(o, m)-Ph), 128,34 (2*C-(o, m)-Ph), 128,39 (2*C-(o, m)-Ph), 138,16 (Cipso), 138,48 (Cipso), 138,49 (Cipso).

Synthèse du (2R,3R,4S)-1,3,4-tris(benzyloxy)-5-((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)pentan-2-ol (**26**)



A une solution de **24** (0,45 g, 1,07 mmol, 1,0 eq) dans le DMF anhydre (6,5 ml) sous argon est ajoutée l'imidazole (0,15 g, 2,14 mmol, 2,0 eq) et le TBDPSCI (0,34 ml, 1,28 mmol, 1,2 eq) à RT. Le mélange est agité pendant 3h à cette température, puis hydrolysé avec H₂O distillée (5 ml). La phase aqueuse est extraite avec AE (3*10 ml) et les phases organiques combinées sont lavées à H₂O distillée (5*5 ml), lavées à la saumure (1*10 ml), séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton et concentrées. Le composé **26** (0,65 g, 0,99 mmol, 93%) est obtenu sous forme d'huile incolore par colonne sur gel de silice (AE/EP = 0,75/9,25).

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₄₂H₄₈NaO₅Si 683,3163; trouvée 683,3163

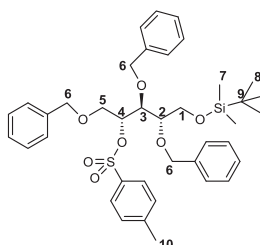
RMN ¹H du **26** (CDCl₃, 400MHz)

δ = 1,09 (9H, s, H7), 2,52 (1H, br, OH), 3,62 (2H, d, ³J_{H5-H4} = 4,8Hz, H5), 3,82-3,87 (2H, m, H2 + H3), 3,92 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 10,8Hz, ³J_{H1a-H2} = 5,2Hz, H1a), 4,01 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 10,8Hz, ³J_{H1b-H2} = 3,6Hz, H1b), 4,06 (1H, m, H4), 4,50 (1H, d, ²J_{H6a-H6b} = 12,0Hz, H6a), 4,53 (1H, d, ²J_{H6'a-H6'b} = 11,6Hz, H6'a), 4,55 (1H, d, ²J_{H6b-H6a} = 12,0Hz, H6b), 4,59 (1H, d, ²J_{H6''a-H6''b} = 11,2Hz, H6''a), 4,65 (1H, d, ²J_{H6''b-H6''a} = 11,2Hz, H6''b), 4,71 (1H, d, ²J_{H6'b-H6'a} = 11,6Hz, H6'b), 7,14-7,74 (25H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **26** (CDCl₃, 100MHz)

δ = 19,31 (C8), 27,01 (C7), 63,35 (C1), 71,31 (C5 + C4), 72,65 (C6'), 73,46 (C6), 73,85 (C6''), 78,96 (C3), 80,72 (C2), 127,65 (C-(p)-Ph), 127,70 (C-(p)-Ph), 127,79 (C-(p)-Ph), 127,82 (4*C-(o, m)-Ph), 127,85 (2*C-(o, m)-Ph), 127,95 (2*C-(o, m)-Ph), 128,04 (2*C-(o, m)-Ph), 128,42 (2*C-(o, m)-Ph), 128,44 (2*C-(o, m)-Ph), 128,51 (2*C-(o, m)-Ph), 129,82 (2*C-(p)-Ph), 133,31 (Cipso), 133,47 (Cipso), 135,80 (2*C-(o, m)-Ph), 135,88 (2*C-(o, m)-Ph), 138,24 (Cipso), 138,45 (Cipso), 138,47 (Cipso).

Synthèse du (2R,3S,4S)-1,3,4-tris(benzyloxy)-5-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)pentan-2-yl 4-methylbenzenesulfonate (**27**)



A une solution de **25** (0,10 g, 0,19 mmol, 1,0 eq) dans la Pyridine anhydre (3 ml) sous argon est ajoutée à 0°C la DMAP (47 mg, 0,38 mmol, 2,0 eq) et l'anhydride tosylique (0,37 g, 1,14 mmol, 6,0 eq). Le mélange est agité à RT pendant une nuit puis le solvant est coévaporé au toluène (5*5 ml). Le

produit **27** (0,12 g, 0,17 mmol, 89%) est obtenu sous forme d'huile incolore par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 1,5/8,5).

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₃₉H₅₀NaO₇SSi 713,2939; trouvée 713,2909

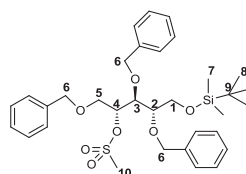
RMN ¹H du **27** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 0,03 (6H, s, H7), 0,89 (9H, s, H8), 2,33 (3H, s, H10), 3,50 (1H, ddd, ³J_{H2-H3} = 7,5Hz, ³J_{H2-H1a} = 4,8Hz, ³J_{H2-H1b} = 3,0Hz, H2), 3,68 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 10,8Hz, ³J_{H1a-H2} = 4,8Hz, H1a), 3,69 (1H, m, H5a), 3,73 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 11,1Hz, ³J_{H5b-H4} = 6,6Hz, H5b), 3,84 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 11,1Hz, ³J_{H1b-H2} = 2,7Hz, H1b), 3,98 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 7,5Hz, ³J_{H3-H4} = 2,1Hz, H3), 4,28 (2H, s, H6), 4,43 (1H, d, ²J_{H6'a-H6'b} = 11,7Hz, H6'a), 4,55 (1H, d, ²J_{H6''a-H6''b} = 11,1Hz, H6''a), 4,69 (1H, d, ²J_{H6'b-H6'a} = 11,7Hz, H6'b), 4,74 (1H, d, ²J_{H6''b-H6''a} = 11,1Hz, H6''b), 5,10 (1H, ddd, ³J_{H4-H5b} = 6,3Hz, ³J_{H4-H5a} = 4,2Hz, ³J_{H4-H3} = 2,4Hz, H4), 7,07-7,79 (19H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **27** (CDCl₃, 75MHz)

δ = -5,32 (C7), -5,25 (C7'), 18,37 (C9), 21,77 (C10), 26,02 (C8), 62,36 (C1), 68,44 (C5), 72,24 (C6), 73,06 (C6'), 74,36 (C6''), 78,46 (C3), 79,28 (C2), 82,40 (C4), 127,59 (C-(p)-Ph), 127,62 (C-(p)-Ph + 2*C-(o, m)-Ph), 127,85 (C-(p)-Ph), 127,91 (2*C-(o, m)-Ph), 128,16 (2*C-(o, m)-Ph), 128,25 (2*C-(o, m)-Ph), 128,33 (2*C-(o, m)-Ph), 128,39 (2*C-(o, m)-Ph), 128,45 (2*C-(o, m)-Ph), 129,60 (2*C-(o, m)-Ph), 134,01 (Cipso), 138,07 (Cipso), 138,13 (Cipso), 138,46 (Cipso), 144,36 (Cipso).

Synthèse du (2R,3S,4S)-1,3,4-tris(benzyloxy)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)pentan-2-yl methanesulfonate (**28**)



A une solution de **25** (0,15 g, 0,28 mmol, 1,0 eq) dans le DCM anhydre à 0°C et sous argon est ajoutée la triéthylamine (57 mg, 0,56 mmol, 2,0 eq) suivie du MsCl (81 mg, 0,70 mmol, 2,5 eq). Le mélange est agité pendant 3h avant d'être concentré et le brut réactionnel est purifié sur gel de silice (Eluant AE/EP = 1/9) pour obtenir le composé **28** (0,15 g, 0,25 mmol, 90%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₃₃H₄₆NaO₇SSi 637,2626; trouvée 637,2607

RMN ¹H du **28** (CDCl₃, 300MHz)

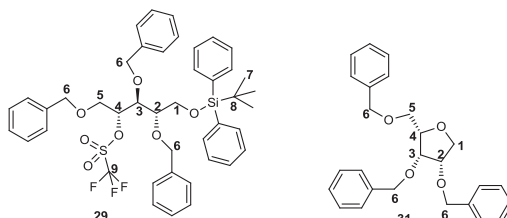
δ = 0,08 (3H, s, H7), 0,09 (3H, s, H7'), 0,93 (9H, s, H8), 3,00 (3H, s, H10), 3,58 (1H, ddd, ³J_{H2-H3} = 7,5Hz, ³J_{H2-H1a} = 4,8Hz, ³J_{H2-H1b} = 2,7Hz, H2), 3,70 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 11,1Hz, ³J_{H5a-H4} = 3,0Hz, H5a), 3,77 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 11,1Hz, ³J_{H1a-H2} = 4,8Hz, H1a), 3,82 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 11,1Hz, ³J_{H5b-H4} = 7,8Hz, H5b), 3,92 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 11,1Hz, ³J_{H1b-H2} = 3,0Hz, H1b), 4,00 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 7,2Hz, ³J_{H3-H4} = 2,7Hz, H3), 4,43 (1H, d, ²J_{H6a-H6b} = 11,7Hz, H6a), 4,48 (1H, d, ²J_{H6b-H6a} = 11,7Hz, H6b), 4,54 (1H, d, ²J_{H6'a-H6'b} = 11,7Hz, H6'a), 4,61 (1H, d, ²J_{H6''a-H6''b} = 11,1Hz, H6''a), 4,76 (1H, d, ²J_{H6'b-H6'a} = 11,4Hz, H6'b), 4,79 (1H, d, ²J_{H6''b-H6''a} = 11,1Hz, H6''b), 5,22 (1H, ptd, ³J_{H4-H5b} = 7,8Hz, ³J_{H4-H3} = 2,7Hz, H4), 7,25-7,41 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **28** (CDCl₃, 75MHz)

δ = -5,32 (C7), -5,27 (C7'), 18,36 (C9), 26,01 (C10), 38,54 (C10), 62,25 (C1), 69,04 (C5), 72,31 (C8'), 73,28 (C8), 74,13 (C8''), 78,75 (C3), 78,95 (C2), 83,22 (C4), 127,78 (C-(p)-Ph + 2*C-(o, m)-Ph), 127,85 (C-(p)-Ph), 127,91 (2*C-(o, m)-Ph), 128,16 (2*C-(o, m)-Ph), 128,25 (2*C-(o, m)-Ph), 128,33 (2*C-(o, m)-Ph), 128,39 (2*C-(o, m)-Ph), 128,45 (2*C-(o, m)-Ph), 129,60 (2*C-(o, m)-Ph), 134,01 (Cipso), 138,07 (Cipso), 138,13 (Cipso), 138,46 (Cipso), 144,36 (Cipso).

m)-Ph), 127,85 (C-(p)-Ph), 127,94 (C-(p)-Ph), 128,08 (2*C-(o, m)-Ph), 128,21 (2*C-(o, m)-Ph), 128,47 (2*C-(o, m)-Ph), 128,49 (2*C-(o, m)-Ph), 128,51 (2*C-(o, m)-Ph), 137,80 (Cipso), 137,87 (Cipso), 138,13 (Cipso).

Synthèse du (2R,3S,4S)-1,3,4-tris(benzyloxy)-5-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)pentan-2-yl trifluoromethanesulfonate (**29**)



A une solution de **26** (66 mg, 0,10 mmol, 1,0 eq) dans le DCM anhydre à -78°C sous argon est ajoutée la lutidine (32 mg, 0,30 mmol, 3,0 eq) puis l'anhydride triflique (62 mg, 0,22 mmol, 2,0 eq) goutte-à-goutte. Le mélange est laissé à -78°C pendant 30 min. Le mélange est hydrolysé par 4 ml de NaHCO₃, la phase organique est décantée, séchée, filtrée et concentrée. Le brut réactionnel est filtré sur gel de silice (Eluant DCM/EP = 3/7). Le produit **29** (55 mg, 0,072 mmol, 90%) est caractérisé en RMN ¹H, ¹³C, DEPT, cosy HSQC et ¹⁹F. De temps en temps, le composé **31** est aussi obtenu, résultat de la déprotection du silyle en milieu acide et de la cyclisation intramoléculaire sur le triflate pour redonner un composé de type tétrahydrofuranne. Le composé **31** apparaît surtout lorsque nous faisons le triflate sur le composé protégé par un TBDMS.

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₄₃H₄₇F₃NaO₇SSi 815,2656; trouvée 815,2654

RMN ¹H du **29** (CDCl₃, 400MHz)

δ = 1,07 (9H, s, H7), 3,36 (1H, td, ³J_{H2-H1a} = 8,5Hz, ³J_{H2-H1b} = ³J_{H2-H3} = 2,5Hz, H2), 3,46 (1H,dd, ²J_{H5a-H5b} = 12,0Hz, ³J_{H5a-H4} = 2,0Hz, H5a), 3,78 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 11,5Hz, ³J_{H1a-H2} = 8,5Hz, H1a), 3,81 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 12,0Hz, ³J = 3,0Hz, H5b), 3,89 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 11,5Hz, ³J_{H1b-H2} = 2,5Hz, H1b), 4,17 (1H, d, ²J_{H6a-H6b} = 12,0Hz, H6a), 4,27 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 8,5Hz, ³J_{H3-H2} = 2,0Hz, H3), 4,41 (2H, s, H6'), 4,52 (1H, d, ²J_{H6''a-H6''b} = 11,0Hz, H6''a), 4,54 (1H, d, ²J_{H6b-H6a} = 12,0Hz, H6b), 4,75 (1H, d, ²J_{H6''b-H6''a} = 11,0Hz, H6''b), 5,57 (1H, dt, ³J_{H4-H3} = 8,5Hz, ³J_{H4-H5b} = ³J_{H4-H5a} = 1,5Hz, H4), 7,13-7,70 (25H, m, Ph-H).

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 470MHz)

δ = -75,05

RMN ¹³C du **29** (CDCl₃, 125MHz)

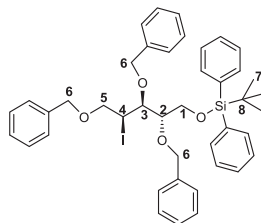
δ = 19,29 (C8), 26,83 (C7), 60,65 (C1), 67,38 (C5), 71,16 (C6), 73,13 (C6'), 74,58 (C6''), 77,32 (C2), 77,79 (C3), 90,33 (C4), 118,50 (C9 simulation), 127,62 (2*C-(o, m)-Ph), 127,80 (C-(p)-Ph), 127,82 (2*C-(o, m)-Ph), 127,91 (2*C-(o, m)-Ph + C-(p)-Ph), 127,96 (2*C-(o, m)-Ph), 128,11 (2*C-(o, m)-Ph), 128,12 (C-(p)-Ph), 128,49 (2*C-(o, m)-Ph), 128,57 (2*C-(o, m)-Ph), 129,93 (C-(p)-Ph), 129,95 (C-(p)-Ph), 133,20 (2*Cipso), 135,67 (2*C-(o, m)-Ph), 135,91 (4*C-(o, m)-Ph), 137,24 (Cipso), 137,34 (Cipso), 137,51 (Cipso).

HRMS (ESI⁺) de **31**: calculée pour C₂₆H₂₈NaO₄ 427,1880; trouvée 427,1862

RMN ¹H du **31** (CDCl₃, 300MHz)

$\delta = 3,75$ (1H, dd, $2J_{H5a-H5b} = 10,2\text{Hz}$, $3J_{H5a-H4} = 7,2\text{Hz}$, H5a), $3,80$ (1H, dd, $2J_{H5b-H5a} = 10,2\text{Hz}$, $3J_{H5b-H4} = 5,1\text{Hz}$, H5b), $3,92$ (1H, dd, $2J_{H1a-H1b} = 9,0\text{Hz}$, $3J_{H1a-H2} = 6,3\text{Hz}$, H1a), $3,96$ (1H, dd, $2J_{H1b-H1a} = 9,0\text{Hz}$, $3J_{H1b-H2} = 5,4\text{Hz}$, H1b), $4,07\text{-}4,15$ (2H, m, H2 + H3), $4,19$ (1H, m, H4), $4,52$ (1H, d, $2J_{H6a-H6b} = 12,0\text{Hz}$, H6), $4,55\text{-}4,65$ (4H, m, 4^*H6), $4,78$ (1H, d, $2J = 12,0\text{Hz}$, H6''b), $7,22\text{-}7,41$ (15H, m, Ph-H).

Synthèse du tert-butylidiphenyl(((2S,3S,4S)-2,3,5-tris(benzyloxy)-4-iodopentyl)oxy)silane (**30**)



A une solution de **26** (0,25 g, 0,38 mmol, 1,0 eq) à RT sous argon diluée dans du toluène anhydre (4 ml) est ajoutée dans l'ordre l'imidazole (0,1 g, 1,4 mmol, 3,87 eq), la triphénylphosphine (0,19 g, 0,72 mmol, 1,9 eq) et le diiode (0,29 g, 1,14 mmol, 3,0 eq) puis le mélange est monté à 100°C pour une nuit. Une fois le réactif disparu, la réaction est hydrolysée avec une solution concentrée de NaHCO_3 (10 ml). Extraction AE (3*10 ml) et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution de thiosulfate de sodium (15 ml), puis à la saumure (10 ml), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées sur coton et concentrées. Le produit **30** (0,24 g, 0,31 mmol, 71%) est obtenu sous forme d'huile de couleur jaune par une filtration sur gel de silice (Eluant DCM/EP = 3/7).

HRMS (ESI⁺): calculée pour $\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{NaIO}_4\text{Si}$ 793,2181; trouvée 793,2178

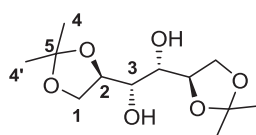
RMN ^1H du **30** (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 1,12$ (9H, m, H7), $3,63$ (2H, s, H2 + H3), $3,88$ (1H, dd, $^2J_{H5a-H5b} = 9,9\text{Hz}$, $^3J_{H5a-H4} = 6,0\text{Hz}$, H5a), $3,93$ (1H, d, $^2J_{H1a-H1b} = 11,7\text{Hz}$, H1a), $3,95$ (1H, pt, $^2J_{H5b-H5a} = ^3J_{H5b-H4} = 9,9\text{Hz}$, H5b), $4,04$ (1H, d, $^2J_{H1b-H1a} = 11,7\text{Hz}$, H1b), $4,48$ (1H, d, $^2J_{H6a-H6b} = 11,7\text{Hz}$, H6a), $4,52$ (1H, d, $^2J_{H6'a-H6'b} = \text{Hz}$, H6'a), $4,59$ (1H, d, $^2J_{H6b-H6a} = 11,7\text{Hz}$, H6b), $4,68$ (1H, d, $^2J_{H6'b-H6'a} = 11,1\text{Hz}$, H6'b), $4,70$ (1H, d, $^2J_{H6''a-H6''b} = 11,4\text{Hz}$, H6''a), $4,82$ (1H, d, $^2J_{H6''b-H6''a} = 11,4\text{Hz}$, H6''b), $4,92$ (1H, dd, $^3J_{H4-H5b} = 9,6\text{Hz}$, $^3J_{H4-H5a} = 6,0\text{Hz}$, H4), $7,21\text{-}7,76$ (25H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **30** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 19,39$ (C8), $27,07$ (C8), $37,00$ (C4), $61,81$ (C1), $72,63$ (C6), $72,74$ (C6'), $72,97$ (C5), $74,45$ (C6''), $75,26$ (C3), $83,00$ (C2), $127,58$ (2*C-(o, m)-Ph), $127,59$ (C-(p)-Ph), $127,64$ (C-(p)-Ph), $127,78$ (2*C-(o, m)-Ph), $127,83$ (2*C-(o, m)-Ph), $127,86$ (2*C-(o, m)-Ph + C-(p)-Ph), $127,92$ (2*C-(o, m)-Ph), $128,41$ (2*C-(o, m)-Ph), $128,43$ (2*C-(o, m)-Ph), $128,54$ (2*C-(o, m)-Ph), $129,81$ (2*C-(p)-Ph), $133,18$ (Cipso), $133,58$ (Cipso), $135,77$ (2*C-(o, m)-Ph), $135,97$ (2*C-(o, m)-Ph), $137,86$ (Cipso), $138,48$ (2*Cipso).

Synthèse du 1,2 : 5,6 diisopropyldène - D – Mannitol (**55a**)



Dans un ballon de 200 ml sous argon sous agitation est ajouté à une suspension de ZnCl_2 (7,7 g, 56,1 mmol, 2,1 éq) dans l'acétone (60 ml) à 0°C, le D-Mannitol (5 g, 26,7 mmol, 1,0 éq). Le mélange est agité à RT durant une nuit puis est ensuite quenché par une solution de K_2CO_3 (9,5 dans 12 ml H_2O distillée) à 0°C. La solution est ensuite remontée à RT pour une heure supplémentaire avant d'être décantée. La phase organique est récupérée alors que le précipité solide est extrait à AE (3*25 ml). Les phases organiques combinées sont évaporées en présence de NH_4OH . Le résidu est ensuite partitionné entre H_2O et AE. La phase aqueuse est une nouvelle fois extraite à AE (3*15 ml) et les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées. Purification sur gel de silice (Eluant AE/EP = 3/7) pour obtenir le produit **55a** sous forme de poudre blanche (4,34 g, 16,24 mmol, 60%).

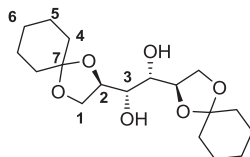
RMN ^1H du **55a** (CDCl_3 , 300MHz)

δ = 1,35 (3H, s, H4), 1,41 (3H, s, H4'), 2,64 (1H, br, OH), 3,74 (1H, d, $^3J_{\text{H3-H2}} = 6,3\text{Hz}$, H3), 3,97 (1H, dd, $^2J_{\text{H1a-H1b}} = 8,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H1a-H2}} = 5,4\text{Hz}$, H1a), 4,12 (1H, dd, $^2J_{\text{H1b-H1a}} = 8,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H1b-H2}} = 6,3\text{Hz}$, H1b), 4,17 (1H, m, H2).

RMN ^{13}C du **55a** (CDCl_3 , 75MHz)

δ = 25,32 (C4), 26,85 (C4'), 66,87 (C1), 71,33 (C3), 76,40 (C2), 109,52 (C5).

Synthèse du 1,2 : 5,6 dicyclohexylidène - D - Mannitol (**55b**)



A une solution de D-Mannitol (2 g, 10 mmol, 1 éq) dans le DMSO anhydre sous atmosphère d'argon à RT est ajoutée dans un premier temps la cyclohexanone (3,33 ml, 32 mmol, 3,2 éq) puis le triméthylorthoformate (1,11 ml, 10 mmol, 1,0 éq) et le BF_3 étherate (0,11 ml, 0,9 mmol, 0,09 éq). La solution est mélangée une nuit à température ambiante puis versée dans un bain glacé d'une solution de NaHCO_3 . La phase aqueuse obtenue est extraite plusieurs fois à l'éther (3*45ml) puis les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure (50 ml) avant d'être séchées sur Na_2SO_4 et filtrées sur coton. Le mélange est alors concentré à forte température pour enlever l'excès de cyclohexanone. Le brut réactionnel (3,42 g) est recristallisé pour obtenir un solide blanc (2,21 g, 65 mmol, 65%).

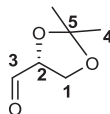
RMN ^1H du **55b** (CDCl_3 , 300MHz)

δ = 1,38 (2H, br, H6), 1,49 – 1,69 (8H, br, H4 + H5), 2,78 (2H, d, $^3J_{\text{OH-H3}} = 6,6\text{ Hz}$, -OH), 3,73 (1H, t, $^3J_{\text{H3-OH}} = 3J_{\text{H3-H2}} = 6,3\text{Hz}$, H3), 3,96 (1H, dd, $^2J_{\text{H1a-H1b}} = 8,4\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H1a-H2}} = 5,4\text{Hz}$, H1a), 4,10 (1H, dd, $^2J_{\text{H1b-H1a}} = 8,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H1b-H2}} = 6,3\text{Hz}$, H1b), 4,16 (1H, m, H2).

RMN ^{13}C du **55b** (CDCl_3 , 75MHz)

δ = 23,88 (C5), 24,15 (C5'), 25,29 (C6), 34,80 (C4), 36,56 (C4'), 66,56 (C1), 71,42 (C2), 75,96 (C3), 110,13 (C7).

Synthèse du (R)-2,3-Oisopropylidène-D-glycéraldéhyde (**52a**)



Dans un ballon de 100 ml sous argon est dilué le 1,2:5,6-diisopropylidène-D-Mannitol (2,82 g, 10,8 mmol, 1,0 éq) dans 28 ml de DCM anhydre. A cette solution à 0°C est ajoutée 1,2 ml d'une solution de bicarbonate de sodium saturée et en plusieurs portions le NaIO₄ (4,6 g, 21,6 mmol, 2,0 éq). La réaction est laissée remonter à RT puis est contrôlée au bout d'une heure par CCM (Eluant AE/EP = 4/6). Environ 2 g de Na₂SO₄ sont alors ajoutés et le mélange est filtré sur célite au bout de 20 min. Le filtrat est ensuite évaporé au rotavap pour obtenir une fraction de 2,7 g de produit brut. Le produit est purifié par short-path distillation sous pression réduite (Téb = 50°C, vide intense, **ballon récepteur dans la glace**) pour donner une masse m = 2,0 g de **52a** sous forme d'huile liquide incolore (2,0 g, 25,5 mmol, 72%).

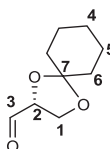
RMN ¹H du **52a** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,37 (3H, d, ⁴J_{H4'-H4} = 0,6Hz, H4), 1,44 (3H, d, ⁴J_{H4'-H4} = 0,6Hz, H4'), 4,05 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 8,7 Hz, ³J_{H1a-H2} = 4,8Hz, H1a), 4,13 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 8,7Hz, ³J_{H1b-H2} = 7,2Hz, H1b), 4,34 (1H, ddd, ³J_{H2-H1b} = 7,2Hz, ³J_{H2-H1a} = 4,8 Hz, ³J_{H2-H3} = 1,8Hz, H2), 9,67 (1H, d, ³J_{H3-H2} = 1,8Hz, H3).

RMN ¹³C du **52a** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 25,16 (C4), 26,27 (C4'), 65,59 (C1), 79,89 (C2), 111,30 (C5), 201,86 (C3).

Synthèse du (R)-2,3-dicyclohexylidène glycéraldéhyde (**52b**)



A une solution de 1,2:5,6-dicyclohexylidène-D-Mannitol (15 g, 43,8 mmol, 1 éq) sous Argon dans l'acétonitrile 60% aqueux (70 ml) entre 0 et 10°C est ajoutée NaIO₄ (18,75 g, 87,58 mmol, 2,0 éq) en petites portions sur une période de 0,5h. Le mélange est agité durant une heure supplémentaire puis filtré sur célite. Le filtrat est lavé avec de l'eau distillée et extrait par du chloroforme (3*15 ml). Les phases organiques combinées sont lavées à l'eau distillée (15 ml), à la saumure (20 ml), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le mélange brut est purifié par distillation sous pression réduite (bp = 91°C sous 2 mmHg, **ballon récepteur dans la glace**) pour donner le (R)-2,3-cyclohexylidène glycéraldéhyde (13,9 g, 82,12 mmol, 94%) sous forme d'huile incolore.

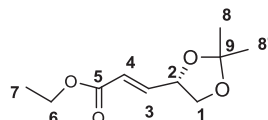
RMN ¹H du **52b** (CDCl₃, 300MHz)

$\delta = 1,42$ (2H, br, H4), 1,55-1,71 (8H, br, H5 + H6), 4,08 (1H, dd, $^2J_{H1a-H1b} = 9,0\text{Hz}$, $^3J_{H1a-H2} = 4,8\text{Hz}$, H1a), 4,15 (1H, dd, $^2J_{H1b-H1a} = 9,0\text{Hz}$, $^3J_{H1b-H2} = 7,5\text{Hz}$, H1b), 4,38 (1H, ddd, $^3J_{H2-H1b} = 7,5\text{Hz}$, $^3J_{H2-H1a} = 4,8\text{Hz}$, $^3J_{H2-H3} = 1,8\text{Hz}$, H2), 9,71 (1H, d, $^3J = 1,8\text{Hz}$, H3).

RMN ^{13}C du **52b** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 23,91$ (C5), 24,04 (C5'), 25,10 (C4), 34,76 (C6), 36,00 (C6'), 65,39 (C1), 79,69 (C2), 112,08 (C7), 202,30 (C3).

Synthèse du (S,E)-ethyl 3-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)acrylate (**56a**)



Dans un ballon de 250 ml, est chargé le 1,2:5,6-diisopropylidène-D-mannitol (3 g, 11,4 mmol, 1,0 éq) et le NaHCO_3 (1,92 g, 11,4 mmol, 1,0 éq) suivi de 85 ml d'eau distillée. Le mélange est refroidi à 0°C sous agitation avant d'ajouter en plusieurs fractions une solution de NaIO_4 (3,2 g, 8,63 mmol, 1,3 éq) diluée dans 45 ml d'eau distillée. Le mélange est agité pendant 30 min à 0°C avant d'être remonté à température ambiante pour 3 heures supplémentaires. La disparition du réactif est contrôlée par CCM (Eluant AE/EP = 3/7). Puis, le mélange est de nouveau refroidi à 0°C avant d'ajouter via une seringue le triéthylphosphonoacétate (9,0 ml, 45,6 mmol, 4,0 éq) et une solution de K_2CO_3 (6M, 342 mmol, 30 éq). Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant une nuit puis extrait à Et_2O (4*75 ml). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées à la saumure, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées. Le brut réactionnel est purifié en colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 9,25/0,75) pour séparer notamment les diastéréoisomères E et Z. Le produit est obtenu sous forme d'huile incolore (4,16 g, 20,75 mmol, 91%).

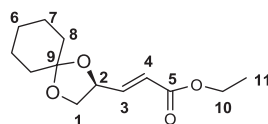
RMN ^1H du **56a** (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 1,29$ (3H, t, $^3J_{H7-H6} = 7,2\text{Hz}$, H7), 1,40 (3H, s, H8), 1,45 (3H, s, H8'), 3,67 (1H, dd, $^2J_{H1a-H1b} = 8,4\text{Hz}$, $^3J_{H1a-H2} = 6,9\text{Hz}$, H1a), 4,18 (1H, dd, $^2J_{H1b-H1a} = 8,4\text{Hz}$, $^3J_{H1b-H2} = 6,6\text{Hz}$, H1b), 4,19 (2H, q, $^3J_{H6-H7} = 7,2\text{Hz}$, H6), 4,66 (1H, ptd, $^3J_{H2-H1a} = ^3J_{H2-H1b} = 6,6\text{Hz}$, $^3J_{H2-H3} = 5,7\text{Hz}$, $^4J_{H2-H4} = 1,5\text{Hz}$, H2), 6,09 (1H, dd, $^3J_{H4-H3} = 15,6\text{ Hz}$, $^4J_{H4-H2} = 1,5\text{ Hz}$, H4), 6,87 (1H, dd, $^3J_{H3-H4} = 15,6\text{Hz}$, $^3J_{H3-H2} = 5,7\text{Hz}$, H3).

RMN ^{13}C du **56a** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 14,28$ (C7), 25,81 (C8), 26,52 (C8'), 60,65 (C6), 68,88 (C1), 75,02 (C2), 110,24 (C9), 122,53 (C4), 144,68 (C3), 166,00 (C5).

Synthèse du (S, E)-ethyl 3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)acrylate (**56b**)



Le même protocole que ci-dessus est appliqué au 1,2 :5,6-dicyclohexylidène-D-mannitol. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographie (Eluant AE/EP = 0,5/9,5) pour obtenir une huile incolore (3,88 g, 16,30 mmol, 87%).

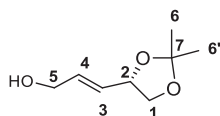
RMN ^1H du **56b** (CDCl_3 , 300MHz)

δ = 1,25 (3H, t, $^3J_{\text{H11-H10}}$ = 7,2Hz, H11), 1,37 (2H, br, H6), 1.49-1.67 (8H, br, H7 + H8), 3,63 (1H, dd, $^3J_{\text{H1a-H1b}}$ = 8,1Hz, $^3J_{\text{H1a-H2}}$ = 7,2Hz, H1a), 4,14 (1H, dd, $^3J_{\text{H1b-H1a}}$ = 8,4Hz, $^3J_{\text{H1b-H2}}$ = 6,6Hz, H1b), 4,17 (2H, q, $^3J_{\text{H10-H11}}$ = 7,2Hz, H10), 4,63 (1H, ptd, $^3J_{\text{H2-H1a}}$ = 7,2Hz, $^3J_{\text{H2-H1b}}$ = 6,6Hz, $^3J_{\text{H2-H3}}$ = 5,7Hz, $^4J_{\text{H2-H4}}$ = 1,5Hz, H2), 6,07 (1H, dd, $^3J_{\text{H4-H3}}$ = 15,6 Hz, $^4J_{\text{H4-H2}}$ = 1,5Hz, H4), 6,84 (1H, dd, $^3J_{\text{H3-H4}}$ = 15,6 Hz, $^3J_{\text{H3-H2}}$ = 5,7 Hz, H3).

RMN ^{13}C du **56b** (CDCl_3 75MHz)

δ = 14,29 (C11), 23,92 (C7), 23,98 (C7'), 25,15 (C6), 35,35 (C8), 36,12 (C8'), 60,60 (C10), 68,52 (C1), 74,70 (C2), 110,86 (C9), 122,40 (C4), 145,05 (C3), 166,10 (C5).

Synthèse du (S,E)-3-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-2-en-1-ol (**57a**)



Dans un ballon de 250 ml, le composé **56a** (4,16 g, 20,8 mmol, 1,0éq) est dilué sous argon et agitation dans 50 ml de THF anhydre. Le mélange est refroidi à -78°C , puis à l'aide d'une ampoule de coulée, 44 ml de DIBALH (1,0 M, 44 mmol, 2,1 éq) sont ajoutés goutte-à-goutte sur une période de 1h. Le mélange est ensuite remonté à température ambiante et laissé sous agitation pendant 5h supplémentaires. Le suivi de la réaction se fait par CCM (Eluant AE/EP = 3/7) et lorsque le réactif a totalement disparu le mélange est refroidi à 0°C et quenché par 10 ml d'eau distillée ajoutées goutte-à-goutte suivi de 20 ml d' Et_2O et 20 ml d'EP. Le mélange est filtré à travers célite, puis concentré, et purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 3/7) pour donner **57a** sous forme d'une huile incolore (2,72g, 17,2 mmol, 82%).

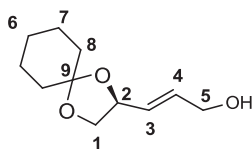
RMN ^1H de **57a** (CDCl_3 , 300MHz)

δ = 1,34 (3H, s, H6), 1,38 (3H, s, H6'), 2,61 (1H, br, OH), 3,55 (1H, dd, $^2J_{\text{H1a-H1b}}$ = $^3J_{\text{H1a-H2}}$ = 8,1Hz, H1a), 4,05 (1H, dd, $^2J_{\text{H1b-H1a}}$ = 8,1Hz, $^3J_{\text{H1b-H2}}$ = 6,3Hz, H1b), 4,10 (2H, dd, $^3J_{\text{H5-H4}}$ = 5,1Hz, $^4J_{\text{H5-H3}}$ = 1,2Hz, H5), 4,49 (1H, ddd, $^3J_{\text{H2-H1a}}$ = 8,1Hz, $^3J_{\text{H2-H3}}$ = 7,5Hz, $^3J_{\text{H2-H1b}}$ = 6,3Hz, H2), 5,66 (1H, ddt, $^3J_{\text{H3-H4}}$ = 15,3Hz, $^3J_{\text{H3-H2}}$ = 7,5Hz, $^4J_{\text{H3-H5}}$ = 1,5Hz, H3), 5,90 (1H, dtd, $^3J_{\text{H4-H3}}$ = 15,3Hz, $^3J_{\text{H4-H5}}$ = 5,1Hz, $^4J_{\text{H4-H2}}$ = 0,6Hz, H4).

RMN ^{13}C de **57a** (CDCl_3 , 75MHz)

δ = 25,90 (C6), 26,70 (C6'), 62,46 (C5), 69,39 (C1), 76,55 (C2), 109,42 (C7), 114,68 (artéfact DRX300), 128,26 (C3), 133,68 (C4).

Synthèse du (S, E)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)prop-2-en-1-ol (**57b**)



Le même protocole appliqué sur **56a** est également appliqué sur **56b**. Purification du brut réactionnel par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 3/7) afin d'obtenir **57b** sous forme d'une huile incolore (0,894 g, 4,52 mmol, 84%).

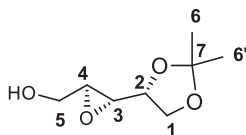
RMN ^1H du **57b** (CDCl_3 , 300MHz)

δ = 1,37 (2H, br, H6), 1,49-1,66 (8H, br, H7 + H8), 2,26 (1H, br, OH), 3,56 (1H, pt, $^2J_{\text{H1a-H1b}}$ = $^3J_{\text{H1a-H2}}$ = 8,1Hz, H1a), 4,05 (1H, dd, $^2J_{\text{H1a-H1b}}$ = 8,1Hz, $^3J_{\text{H1b-H2}}$ = 6,3Hz, H1b), 4,11 (2H, dd, $^3J_{\text{H5-H4}}$ = 5,1Hz, $^4J_{\text{H5-H3}}$ = 1,5Hz, H5), 4,50 (1H, ddd, $^3J_{\text{H2-H1a}}$ = 8,1Hz, $^3J_{\text{H2-H3}}$ = 7,5Hz, $^3J_{\text{H2-H1b}}$ = 6,6Hz, H2), 5,67 (tdd, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}}$ = 15,3Hz, $^3J_{\text{H3-H2}}$ = 7,5Hz, $^4J_{\text{H3-H5}}$ = 1,5Hz, H3), 5,91 (tdd, 1H, $^3J_{\text{H4-H3}}$ = 15,3Hz, $^3J_{\text{H4-H5}}$ = 5,1Hz, $^4J_{\text{H4-H2}}$ = 0,9Hz, H4).

RMN ^{13}C du **57b** (CDCl_3 , 75MHz)

δ = 23,92 (C7), 23,99 (C7'), 25,16 (C6), 35,47 (C8), 36,32 (C8'), 62,60 (C5), 69,05 (C1), 76,21 (C2), 110,07 (C9), 128,70 (C3), 133,47 (C4).

Synthèse du ((2S)-3-((R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)oxiran-2-yl)méthanol (**53a**)



Dans un ballon de 100 ml, est chargé 1,5 g de tamis moléculaire 3A broyé et 22 ml de DCM anhydre. Le mélange est mis sous argon et refroidi à -30°C puis est ajouté le $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0,83 ml, 2,82 mmol, 0,2 éq) à l'aide d'une seringue et le (+)-DIPT (0,8 g, 3,52 mmol, 0,25 éq) préalablement coévaporé au toluène (2*10 ml) et séché sous pompe à vide. Après 30 min, l'alcool allylique **57a** ((2,23 g, 14,1 mmol, 1,0 éq), préalablement coévaporé au toluène 2*5 ml) est dilué dans 5 ml de DCM anhydre et est ajouté dans le mélange à l'aide d'une canule. Une heure plus tard est ajouté goutte-à-goutte l'hydroperoxyde de cumène (6,3 ml, 42,3 mmol, 3,0 éq) et le mélange est laissé sous agitation durant 48h supplémentaires à -30°C . Le suivi de la réaction se fait par CCM (Eluant $\text{Et}_2\text{O}/\text{EP}$ = 7/3). Une fois la réaction terminée, le mélange est coulé à -78°C et 7,0 ml de tributylphosphine sont ajoutés goutte-à-goutte durant 30 min suivis de 400 mg d'acide citrique dissout dans un mélange de solvant Acétone/ Et_2O (4,0/28) pour neutraliser le mélange. Le bain à -78°C est retiré et la solution est agitée durant 40 min supplémentaires. Le mélange est ensuite filtré sur célite, le solide est lavé précautionneusement par de l'éther (4*20 ml), puis séché sur Na_2SO_4 et concentré. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique ($\text{Et}_2\text{O}/\text{EP}$ = 6/4) pour obtenir une huile incolore **53a** (1,352

g, 7,8 mmol, 55%) très pur. Dans la plupart des cas une seconde colonne de séparation de précision est généralement nécessaire pour séparer l'époxyde ultra majoritaire de son diastéréoisomère minoritaire.

MS (ESI⁺) : m/z = 197,1 [M+Na]⁺

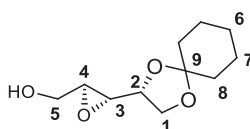
RMN ¹H du **53a** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,35 (3H, s, H6), 1,41 (3H, s, H6'), 2,09 (1H, br, OH), 3,08 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 4,8Hz, ³J_{H3-H4} = 2,4Hz, H3), 3,13 (1H, ptd, ³J_{H4-H5a} = 3,9Hz, ³J_{H4-H3} = ³J_{H4-H5b} = 2,4Hz, H4), 3,66 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 12,6 Hz, ³J_{H5a-H4} = 3,9Hz, H5a), 3,84 (1H, m, H1a), 3,92 (1H, dd ²J_{H5b-H5a} = 12,6Hz, ³J_{H5b-H4} = 2,4Hz, H5b), 4,06 (1H, m, H2), 4,11 (1H, m, H1b).

RMN ¹³C du **53a** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 25,62 (C6), 26,42 (C6'), 55,14 (C3), 55,43 (C4), 60,93 (C5), 66,10 (C1), 75,28 (C2), 110,15 (C7).

Synthèse du ((2S)-3-((R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)oxiran-2-yl)methanol (**53b**)



L'époxyde **53b** (52%) est obtenu à partir du même protocole que le composé **53a** appliqué sur le composé **57b** (Eluant colonne chromatographique Et₂O/EP = 6,5/3,5) et (+)-DIPT.

MS (ESI⁺) : m/z = 237,1 [M+Na]⁺

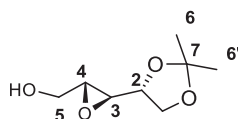
RMN ¹H de **53b** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,38 (2H, br, H6), 1,51-1,69 (8H, br, H8 + H9), 1,89 (1H, br, OH), 3,08 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 4,2Hz, ³J_{H3-H4} = 2,4Hz, H3), 3,15 (1H, ptd, ³J_{H4-H5a} = 3,9Hz, ³J_{H4-H3} = 2,4Hz, ³J_{H4-H5b} = 2,1Hz, H4), 3,66 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 12,9 Hz, ³J_{H5a-H4} = 3,9 Hz, H5a), 3,83 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 11,1Hz, ³J_{H1a-H2} = 9,0Hz, H1a), 3,94 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 12,9Hz, ³J_{H5b-H4} = 2,4Hz, H5b), 4,04 (1H, m, H2), 4,06 (1H, m, H1b).

RMN ¹³C de **53b** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 23,86 (C7), 23,99 (C7'), 25,12 (C6), 35,10 (C8), 35,96 (C8'), 55,31 (C3), 55,59 (C4), 61,00 (C5), 65,70 (C1), 74,84 (C2), 110,69 (C9).

Synthèse du ((2R,3S)-3-((R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)oxiran-2-yl)methanol (**58a**)



Le composé **58a** (42%) est obtenu à partir du même protocole appliqué sur **57a** (Eluant Colonne chromatographique Et₂O/EP = 6/4) que le composé **53a** en remplaçant le (+)-DIPT par le (-)-DIPT.

MS (ESI⁺) : m/z = 197,1 [M+Na]⁺

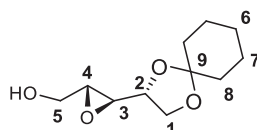
RMN ¹H du **58a** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,34 (3H, s, H6), 1,43 (3H, s, H6'), 2,15 (1H, br, OH), 3,04-3,10 (2H, m, H3 + H4), 3,64 (1H, dd, $^2J_{H5a-H5b}$ = 12,9Hz, $^3J_{H5a-H4}$ = 3,9Hz, H5a), 3,88 (1H, $^2J_{H1a-H1b}$ = 7,8Hz, $^3J_{H1a-H2}$ = 5,7Hz, H1a), 3,94 (1H, m, H2), 3,95 (1H, dd, $^2J_{H5b-H5a}$ = 12,6Hz, $^3J_{H5b-H4}$ = 3,9Hz, H5b), 4,10 (1H, dd, $^2J_{H1b-H1a}$ = 7,8Hz, $^3J_{H1b-H2}$ = 5,4Hz, H1b).

RMN ^{13}C du **58a** (CDCl_3 , 75MHz)

δ = 25,32 (C6), 26,57 (C6'), 55,36 (C3), 57,27 (C4), 61,14 (C5), 66,96 (C1), 75,42 (C2), 110,02 (C7).

Synthèse du ((2R,3S)-3-((R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)oxiran-2-yl)methanol (**58b**)



L'époxyde **58b** (55%) est obtenu à partir du même protocole que le composé **58a** (Eluant AE/EP=1/2) appliqué sur le composé **57b**.

MS (ESI^+) : m/z = 237,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

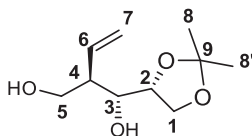
RMN ^1H du **58b** (CDCl_3 , 300 MHz)

δ = 1,40 (2H, br, H6), 1,50-1,68 (8H, br, H8 + H7), 1,89 (1H, br, OH), 3,07 (1H, dd, $^3J_{H3-H2}$ = 5,2Hz, $^3J_{H3-H4}$ = 2,1Hz, H3), 3,11 (1H, m, H4), 3,67 (1H, dd, $^2J_{H5a-H5b}$ = 12,9Hz, $^3J_{H5a-H4}$ = 4,2Hz, H5a), 3,86 (1H, dd, $^2J_{H1a-H1b}$ = 7,5Hz, $^3J_{H1a-H2}$ = 5,4Hz, H1a), 3,91 (1H, m, H2), 3,96 (1H, dd, $^2J_{H5b-H5a}$ = 12,6Hz, $^3J_{H5b-H4}$ = 2,4Hz, H5b), 4,10 (1H, dd, $^2J_{H1b-H1a}$ = 7,5Hz, $^3J_{H1b-H2}$ = 5,4Hz, H1b).

RMN ^{13}C du **58b** (CDCl_3 , 300 MHz)

δ = 23.89 (C7), 24.07 (C7'), 25.17 (C6), 34.85 (C8), 36.26 (C8'), 55.59 (C3), 57.38 (C4), 61.16 (C5), 66.04 (C1), 75.08 (C2), 110.68 (C9).

Synthèse du (1R,2R)-1-((R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-vinylpropane-1,3-diol (**59a**)



Dans un ballon de 100 ml sous argon est chargé $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$ (0,9 g, 4,4 mmol, 4,0 éq) dans 20 ml d' Et_2O anhydre ainsi que 3,0 ml de SMe_2 . Le mélange est refroidi à -23°C et sous agitation, et est ajouté à l'aide d'une canule 8 ml de bromure de vinylmagnésium (1,4M, 11,2 mmol, 10 éq). Le mélange est agité à -23°C durant 25 min. Ensuite, à l'aide d'une canule est ajoutée le composé **53a** (186 mg, 1,12 mmol, 1 éq) dilué dans 4 ml d' Et_2O . Le mélange est laissée sous argon et agitation à -23°C durant 48h. La réaction est ensuite quenchée à l'aide de 5 ml d'une solution de $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ à pH = 8,5. La phase aqueuse est extraite à AE (4*30 ml) puis les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur Na_2SO_4 et filtrées à travers célite. Le filtrat est concentré puis purifié sur colonne chromatographique (Eluant $\text{Et}_2\text{O}/\text{EP}$ = 7/3). Le produit **59a** est obtenu sous forme d'huile

incolore (151 mg, 0,76 mmol, 67%) en mélange avec un reste de l'époxyde de départ (mélange produit/réactif = 9/1)

MS (ESI⁺) : m/z = 225,1 [M+Na]⁺

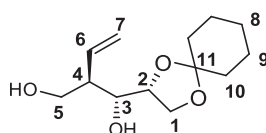
RMN ¹H du **59a** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,35 (3H, s, H8), 1,43 (3H, s, H8'), 2,43 (1H, m, H4), 2,46 (2H, br, OH), 3,58 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 8,4Hz, ³J_{H3-H2} = 4,2Hz, H3), 3,71 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 10,8Hz, ³J_{H5a-H4} = 4,8Hz, H5a), 3,77 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 8,1Hz, ³J_{H1a-H2} = 6,9Hz, H1a), 3,84 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 10,8Hz, ³J_{H5b-H4} = 6,3Hz, H5b), 3,99 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 8,1Hz, ³J_{H1b-H2} = 6,6Hz, H1b), 4,17 (1H, ddd, ³J_{H2-H5b} = 6,6Hz, ³J_{H2-H5a} = 4,8Hz, ³J_{H2-H5a} = 4,2Hz, H2), 5,19 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 10,2Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,5Hz, H7a), 5,22 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 17,4Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,5Hz, H7b), 5,66 (1H, ddd, ³J_{H6-H7b} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7a} = 10,2Hz, ³J_{H6-H4} = 9,3Hz, H6).

RMN ¹³C du **59a** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 25,32 (C8), 26,56 (C8'), 50,08 (C4), 64,67 (C5), 66,60 (C1), 73,66 (C3), 76,94 (C2), 109,41 (C9), 118,97 (C7), 135,65 (C6).

Synthèse du (1R,2R)-1-((R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)-2-vinylpropane-1,3-diol (**59b**)



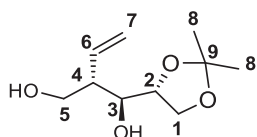
Le protocole appliqué sur l'époxyde **53a** est appliqué de nouveau sur le composé **53b** qui est purifié par colonne chromatographique (Eluant Et₂O/EP = 2/1) pour obtenir le composé **59b** (Rendement = 62%) sous forme d'une huile incolore se révélant après analyse être un mélange 9/1 = Pdt/réactif.

MS (ESI⁺) : m/z = 263,2 [M+Na]⁺

RMN ¹H du **59b** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,38 (2H, br, H8), 1,52-1,65 (8H, br, H9 + H10), 2,42 (1H, m, H4), 2,68 (2H, br, 2*OH), 3,55 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 8,1Hz, ³J_{H3-H2} = 4,2Hz, H3), 3,70 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 11,1Hz, ³J_{H5a-H4} = 5,1Hz, H5a), 3,75 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 8,1Hz, ³J_{H1a-H2} = 6,6Hz, H1a), 3,82 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 11,1Hz, ³J_{H5b-H4} = 6,3Hz, H5b), 3,97 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 8,1Hz, ³J_{H1b-H2} = 6,6Hz, H1b), 4,15 (1H, ptd, ³J_{H2-H1a} = ³J_{H2-H1b} = 6,9Hz, ³J_{H2-H3} = 4,2Hz, H2), 5,17 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 10,2Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,5Hz, H7a), 5,19 (1H, ddd, ³J_{H7b-H6} = 17,1Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,5Hz, ⁴J_{H7b-H4} = 0,9Hz, H7b), 5,66 (1H, ddd, ³J_{H6-H7b} = 17,1Hz, ³J_{H6-H7a} = 10,2Hz, ³J_{H6-H4} = 9,3Hz, H6).

Synthèse du (1S,2S)-1-((R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-vinylpropane-1,3-diol (**59c**)



Le composé **59c** (rendement = 52%) est obtenu avec le même protocole que précédemment appliqué sur l'époxyde **58a**. Le produit vinylique est lui aussi obtenu en mélange avec l'époxyde de départ (8/2 = produit/époxyde).

MS (ESI⁺) : m/z = 225,1 [M+Na]⁺

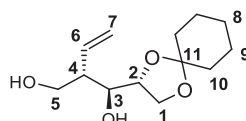
RMN ¹H du **59c** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,36 (1H, s, H8), 1,43 (1H, s, H8'), 2,27 (1H, m, H4), 2,36 (2H, br, OH), 3,71 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 10,1Hz, ³J_{H5a-H4} = 4,8Hz, H5a), 3,86 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 10,1Hz, ³J_{H5b-H4} = 6,6Hz, H5b), 3,91-4,01 (3H, m, H3 + 2H1), 4,14 (1H, m, H2), 5,20 (2H, m, H7), 5,68 (1H, m, H6).

RMN ¹³C du **59c** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 25,65 (C8), 26,83 (C8'), 48,88 (C4), 64,34 (C5), 65,71 (C1), 73,29 (C3), 77,06 (C2), 109,45 (C9), 119,33 (C7), 135,14 (C6).

Synthèse du (1S,2S)-1-((R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)-2-vinylpropane-1,3-diol (**59d**)



Le produit **59d** (Rendement = 47%) est issu du protocole de vinylation appliqué sur l'époxyde **58b**. Il est isolé en mélange avec l'époxyde de départ (Produit/Réactif = 9/1) sous forme d'une huile incolore après une colonne chromatographique (Eluant Et₂O/EP = 2/1).

MS (ESI⁺) : m/z = 363,2 [M+Na]⁺

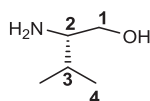
RMN ¹H du **59d** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,38 (2H, br, H8), 1,50-1,35 (8H, br, H9 + H10), 2,25 (1H, m, H4), 2,81 (2H, br, 2*OH), 3,70 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 11,1Hz, ³J_{H5a-H4} = 4,8Hz, H5a), 3,82 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 11,1Hz, ³J_{H5b-H4} = 6,6Hz, H5b), 3,87-3,94 (2H, m, H1a + H3), 3,96 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 8,1Hz, ³J_{H1b-H2} = 6,3Hz, H1b), 4,11 (1H, m, H2), 5,16 (2H, m, H7), 5,68 (1H, m, H6).

RMN ¹³C du **59d** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 23.83 (C9), 24.03 (C9'), 25.17 (C8), 34.85 (C10), 36.17 (C10'), 48.61 (C4), 63.87 (C1), 65.24 (C5), 73.05 (C3), 76.38 (C2), 109.75 (C11), 118.84 (C7), 135.02 (C6).

Synthèse du L-valinol (**89**)



LiAlH₄ (3,8 g, 100 mmol, 1,5 éq) est dilué dans 100 ml de THF fraîchement distillé à 0°C dans un tricol de 250 ml surmonté d'un réfrigérant sous atmosphère inerte. La valine (7,7 g, 65,8 mmol, 1,0 éq) est ajouté en plusieurs fractions à la solution sur une durée de 1h puis le mélange est remonté à RT et laissé agiter durant 1h supplémentaire, puis mis à reflux du THF pour la nuit. Ensuite 50 ml d'Et₂O sont ajoutés puis le mélange est lentement hydrolysé à 0°C par 3,6 ml d'eau distillée, suivi de 3,6 ml de NaOH 15% et 11 ml d'eau distillée supplémentaire. Le brut réactionnel est alors filtré sur célite et les sels d'aluminium sont nettoyés avec de l'Et₂O (3*50 ml). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par short-path

distillation sous vide (Téb = 60°C- chauffage du bain à 120°C) pour obtenir le composé **89** (5,2 g, 50,4 mmol, 76%).

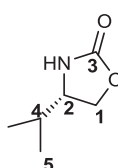
RMN ^1H du **89** (CDCl_3 , 300MHz)

δ = 0,88 (3H, d, $^3J_{\text{H4-H3}}$ = 3,6Hz, H4), 0,90 (3H, d, $^3J_{\text{H4'-H3}}$ = 3,6Hz, H4'), 1,55 (1H, m, H3), 2,12 (3H, br, NH_2 + OH), 2,54 (1H, ddd, $^3J_{\text{H2-H1a}}$ = 8,7Hz, $^3J_{\text{H2-H3}}$ = 6,3Hz, $^3J_{\text{H2-H1b}}$ = 3,9Hz, H2), 3,27 (1H, dd, $^2J_{\text{H1a-H1b}}$ = 10,8Hz, $^3J_{\text{H1a-H2}}$ = 8,7Hz, H1a), 3,61 (1H, dd, $^2J_{\text{H1b-H1a}}$ = 10,5Hz, $^3J_{\text{H1b-H2}}$ = 3,9Hz, H1b),

RMN ^{13}C du **89** (CDCl_3 , 75MHz)

δ = 18,50 (C4), 19,42 (C4'), 31,54 (C3), 58,58 (C2), 64,77 (C1).

Synthèse du (S)-(-)-4-Isopropyl-2-oxazolidinone (**90**)



Du L-valinol (4,8 g, 46,6 mmol, 1,0 éq) fraîchement distillé est dilué, sous atmosphère d'argon dans un ballon de 100 ml, dans du diéthylcarbonate (10 ml, 82,7 mmol, 1,7 éq). A cette solution est ajoutée du K_2CO_3 (0,5 g, 3,6 mmol, 0,08 éq) puis le mélange est surmonté d'un Dien-Stark et chauffé à 130°C pendant 8 h. Une deuxième itération de la réaction est réalisée avec le brut réactionnel. Une fois le chauffage terminée, le mélange est concentré puis purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 3/7) pour obtenir une poudre de couleur jaune - blanche (4,8 g, 37,18 mmol, 80%).

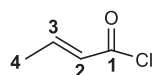
RMN ^1H du **90** (CDCl_3 , 300MHz)

δ = 0,89 (3H, d, $^3J_{\text{H5-H4}}$ = 6,6Hz, H5), 0,95 (3H, d, $^3J_{\text{H5'-H4}}$ = 6,6Hz, H5'), 1,71 (1H, m, H4), 3,60 (1H, m, H2), 4,09 (1H, dd, $^2J_{\text{H1a-H1b}}$ = 8,7Hz, $^3J_{\text{H1a-H2}}$ = 6,3Hz, H1a), 4,43 (1H, pt, $^2J_{\text{H1b-H1a}}$ = $^3J_{\text{H1b-H2}}$ = 8,7Hz, H1b), 6,68 (1H, br, NH).

RMN ^{13}C du **90** (CDCl_3 , 75MHz)

δ = 17,76 (C5), 18,12 (C5'), 32,81 (C4), 58,50 (C2), 68,74 (C1), 160,55 (C3).

Synthèse du (E)-but-2-enoyl chloride



Dans un ballon de 25 ml sous argon est chargé l'acide crotonique (2 g, 23,2 mmol, 1,0 éq). A RT et sous agitation, est ajouté goutte-à-goutte 1,60 ml de chlorure de thionyle (1,60 ml, 23,2 mmol, 1,0 éq). Une fois le dégagement gazeux terminé, le mélange est chauffé à 80°C pendant une heure supplémentaire. Le mélange de couleur orangée est ensuite surmonté d'un système de short-path distillation et distillé à pression normale (bain à 200°C, Téb = 105°C) pour donner le chlorure de crotonyle sous forme d'huile incolore (1,45 g, 13,9 mmol, 60%).

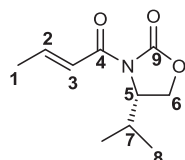
RMN ^1H du (E)-but-2-enoyl chloride (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 2,01$ (3H, dd, $^3J_{\text{H4-H3}} = 6,9\text{Hz}$, $^4J_{\text{H4-H2}} = 1,5\text{Hz}$, H4), $6,11$ (1H, qd, $^3J_{\text{H2-H3}} = 15,0\text{Hz}$, $^4J_{\text{H2-H4}} = 1,5\text{Hz}$, H2), $7,26$ (1H, qd, $^3J_{\text{H3-H2}} = 15,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H3-H4}} = 6,9\text{Hz}$, H3).

RMN ^{13}C du (E)-but-2-enoyl chloride (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 18,45$ (C4), $127,90$ (C2), $152,76$ (C3), $165,78$ (C1).

Synthèse du (4S)-N-Crotonyl-4-isopropyl-2-oxazolidinone (**75**)



Dans un ballon de 50 ml sous Argon est dilué le composé **90** (0,2 g, 1,5 mmol, 1,0 éq) dans 3 ml d' Et_2O fraîchement distillé. A -78°C est ajouté goutte-à-goutte le BuLi (0,82 ml, 1,5 mmol, 1,0 éq) sur une durée de 5 min. Le mélange est ensuite remonté à -20°C et refroidit de nouveau à -78°C avant d'ajouter goutte-à-goutte, à l'aide d'une seringue, le (E)-but-2-enoyl chloride (0,18 g, 1,7 mmol, 1,1 éq) sur une durée de 5 min. Après une nuit de réaction à RT, le mélange est partitionné dans l'eau distillée/ Et_2O . La phase aqueuse est extraite à Et_2O (3*5 ml) et les phases organiques combinées sont lavées à la saumure (10 ml), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées sur coton et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par colonne (Eluent AE/EP = 0,75/10) pour obtenir le composé **75** (0,27 g, 1,37 mmol, 91%) sous forme de solide blanc.

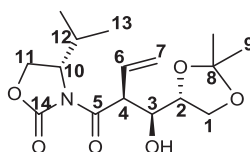
RMN ^1H du **75** (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 0,87$ (3H, d, $^3J_{\text{H8-H7}} = 6,9\text{Hz}$, H8), $0,91$ (3H, d, $^3J_{\text{H8'-H7}} = 6,9\text{Hz}$, H8'), $1,95$ (3H, dd, $^3J_{\text{H1-H2}} = 6,6\text{Hz}$, $^4J_{\text{H1-H3}} = 1,2\text{Hz}$, H1), $2,39$ (1H, septd, $^3J_{\text{H7-H5}} = 8,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H7-H8}} = 6,9\text{Hz}$, H7), $4,20$ (1H, dd, $^2J_{\text{H6a-H6b}} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6a-H5}} = 3,3\text{Hz}$, H6a), $4,27$ (1H, dd, $^2J_{\text{H6b-H6a}} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6b-H5}} = 8,1\text{Hz}$, H6b), $4,48$ (1H, pdt, $^2J_{\text{H5-H6b}} = ^3J_{\text{H5-H7}} = 8,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5-H6a}} = 3,6\text{Hz}$, H5), $7,14$ (1H, qd, $^3J_{\text{H2-H3}} = 15,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H2-H1}} = 6,6\text{Hz}$, H2), $7,27$ (1H, qd, $^3J_{\text{H3-H2}} = 15,3\text{Hz}$, $^4J_{\text{H3-H1}} = 1,5\text{Hz}$, H3).

RMN ^{13}C du **75** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 14,79$ (C8), $18,12$ (C8'), $18,61$ (C1), $28,58$ (C7), $58,62$ (C5), $63,45$ (C6), $122,01$ (C3), $146,80$ (C2), $154,80$ (C9), $165,12$ (C4).

Synthèse du (S)-3-((S)-2-((S)-((R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)(hydroxyméthyl)but-3-enoyl)-4-isopropoxyloxazolidin-2-one (**74**)



Protocole 1 : Dans un ballon de 50 ml, le composé **75** (0,253 g, 1,28 mmol, 1,0 éq) est coévaporé 3 fois au Toluène puis rigoureusement séché sur pompe à palette. Il est ensuite mis sous atmosphère

d'argon et dilué dans 5 ml de DCM fraîchement distillé. La solution est refroidie à -78°C et sous agitation est ajouté, à l'aide d'une seringue, 1,4 ml de Bu₂BOTf (1,4 ml, 1,4 mmol, 1,09 éq). A noter que le Bu₂BOTf provient d'une solution de Bu₂BOTf 1M dans le DCM (Acros Organic 60669-69-4) **ouvert le jour même ou d'une solution de Bu₂BOTf 98% redistillée le jour même sous vide intense**. Ensuite, la triéthylamine **fraichement distillée** (0,25 ml, 1,80 mmol, 1,4 éq) est ajoutée 5 min plus tard. Le mélange est agité durant une heure supplémentaire à -78°C puis 15 min à 0°C. Elle est ensuite refroidie de nouveau à -78°C et l'aldéhyde **52a** (0,25 g, 1,92 mmol, 1,5 éq) **fraichement distillé** lui aussi est ajouté goutte-à-goutte sur 3 min. Le mélange est agité 1,5h supplémentaire à -78°C et 1h à 0°C. Le mélange est contrôlé par CCM (Eluant AE/EP = 2/8) puis partitionné entre une solution d'acide citrique concentré (pH = 1) et 50 ml de mélange de solvant AE/hex = 1/1. La phase organique est lavée à la saumure, concentrée et reprise dans 10 ml Et₂O. Sous forte agitation à 0°C est ajouté 1,5 ml de tampon phosphate pH = 7 et 1,5 ml de peroxyde d'hydrogène 30%. Le mélange est agité 1h à 0°C puis la phase organique est lavée à l'aide d'une solution de NaHCO₃, ensuite avec de la saumure, séchée sur Na₂SO₄, filtrée sur coton et concentrée. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 1,5/8,5) pour donner le composé **74** (90 mg, 0,27 mmol, 21%) sous forme d'huile incolore d'une grande pureté.

Protocole 2 : Dans un ballon de 50 ml, le composé **75** (0,3 g, 1,52 mmol, 1,0 éq) est coévaporé trois fois dans le toluène puis dilué dans 10 ml de DCM fraîchement distillé sous argon. La solution est refroidie à -78°C puis un goutte-à-goutte de 9-BBN triflate (3,2 ml, 1,60 mmol, 1,05 éq) est ajouté sur 3 min suivi par de la triéthylamine (0,62 ml, 4,56 mmol, 3,0 éq) fraîchement distillée. Le mélange est ensuite agité pendant 1h à -78°C, puis 0,5h à 0°C. Il est ensuite refroidi à -78°C pour l'ajout sur une dizaine de minutes du composé **52a** (0,6 g, 4,56 mmol, 3,0 éq) fraîchement distillé. Le ballon est agité pendant 1,5h à -78°C puis 1,5h à 0°C, puis est ensuite partitionné dans l'eau acide (pH = 3) et dans un mélange Hex-AE. La phase organique est récupérée puis concentrée et reprise dans 15 ml Et₂O en présence de peroxyde d'hydrogène 30%, et de tampon phosphate pH = 7 à 0°C pendant une nuit. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaHCO₃, puis à la saumure, séchée sur Na₂SO₄, filtrée sur coton, séchée et concentrée. Purification par colonne chromatographique Eluant AE/EP = 1,5/8,5 pour obtenir le composé **74** (144 mg, 0,44 mmol, 29%) attendu ainsi que 20 mg (4%) de produit dit de diastéréosélectivité anti Evans.

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₁₆H₂₅NNaO₆ 350,1574; trouvée 350,1574

RMN ¹H du **74** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 0,82 (3H, d, ³J_{H13-H12} = 6,9Hz, H13), 0,89 (3H, d, ³J_{H13'-H12} = 6,9Hz, H13'), 1,29 (3H, s, H9), 1,35 (3H, s, H9'), 2,29 (1H, septd, ³J_{H12-H10} = 8,4Hz, ³J_{H12-H13} = 6,9Hz, H12), 3,11 (1H, br, OH), 3,87 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 7,8Hz, ³J_{H3-H4} = 3,9Hz, H3), 3,92-3,99 (2H, m, H1a + H2), 4,04 (1H, m, H1b), 4,19 (1H, dd, ²J_{H11a-H11b} = 9,0Hz, ³J_{H11a-H10} = 3,3Hz, H11a), 4,25 (1H, dd, ²J_{H11b-H11a} = 9,0Hz, ³J_{H11b-H10} = 8,1Hz, H11b), 4,44 (1H, pdt, ³J_{H10-H12} = ³J_{H10-H11b} = 8,4Hz, ³J = 3,9Hz, H10), 4,82 (1H, dd, ³J_{H4-H5} = 9,0Hz, ³J_{H4-H3} = 3,9Hz, H4), 5,37 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 10,2Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,5Hz, H7a), 5,42 (1H, ddd, ³J_{H7b-H6} = 17,4Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,5Hz, ⁴J_{H7b} = 0,9Hz, H7b), 5,95 (1H, ddd, ³J_{H6-H7b} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7a} = 10,2Hz, ³J_{H6-H4} = 9,0Hz, H6),

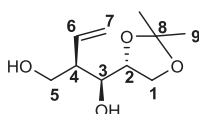
RMN ^{13}C du **74** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 14,79$ (C13), $17,97$ (C13'), $25,38$ (C9), $26,80$ (C9'), $28,52$ (C12), $49,50$ (C4), $58,28$ (C10), $63,27$ (C11), $67,36$ (C1), $72,87$ (C3), $75,91$ (C2), $109,39$ (C8), $122,15$ (C7), $131,17$ (C6), $153,41$ (C14), $174,31$ (C5).

RMN ^1H du **produit de type anti-Evans** (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 0,84$ (3H, d, $^3J_{\text{H13-H12}} = 6,9\text{Hz}$, H13), $0,90$ (3H, d, $^3J_{\text{H13'-H12}} = 7,2\text{Hz}$, H13'), $1,34$ (3H, s, H9), $1,42$ (^3H , s, H9'), $2,32$ (2H, m, H12 + OH), $3,86$ (1H, dd, $^3J_{\text{H3-H4}} = 8,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H3-H2}} = 2,7\text{Hz}$, H3), $3,89$ (1H, dd, $^2J_{\text{H1a-H1b}} = 7,8\text{Hz}$, $^3J_{\text{H1a-H2}} = 6,6\text{Hz}$, H1a), $3,99$ (1H, dd, $^2J_{\text{H1b-H1a}} = 7,8\text{Hz}$, $^3J_{\text{H1b-H2}} = 6,9\text{Hz}$, H1b), $4,16\text{--}4,30$ (3H, m, H11 + H2), $4,49$ (1H, m, H10), $4,88$ (1H, pt, $^3J_{\text{H4-H3}} = ^3J_{\text{H4-H6}} = 8,7\text{Hz}$, H4), $5,27$ (1H, dd, $^3J_{\text{H7a-H6}} = 10,2\text{Hz}$, $^2J_{\text{H7a-H7b}} = 1,2\text{Hz}$, H7a), $5,39$ (1H, ddd, $^3J_{\text{H7b-H6}} = 17,1\text{Hz}$, $^2J_{\text{H7b-H7a}} = 1,2\text{Hz}$, $^4J_{\text{H7b-H4}} = 0,6\text{Hz}$, H7b), $5,91$ (1H, ddd, $^3J_{\text{H6-H7b}} = 17,1\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H7a}} = 10,2\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H4}} = 9,0\text{Hz}$, H6).

Synthèse du (1S,2R)-1-((R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-vinylpropane-1,3-diol (**73**)



Dans un ballon de 50 ml, est dilué à 0°C le composé **74** (0,193 g, 0,59 mmol, 1,0 éq) dans du THF (4,4 ml) et de l'eau distillée (0,22 ml). Le LiBH_4 (31 mg, 1,37 mmol, 2,3 éq) est dilué dans Et_2O (0,70 ml) et est ajouté à la solution lentement sur 5 min. Le mélange est laissé sous agitation pendant 1h à 0°C . La réaction est ensuite quenchée par ajout d'une solution de soude (3,65 ml, 2M) et diluée dans Et_2O (10 ml). La phase organique est décantée, lavée avec une solution de NaHCO_3 saturée puis à la saumure, séchée sur Na_2SO_4 , filtrée sur coton et concentrée. Purification par colonne chromatographique du brut réactionnel (Euant AE/EP = 4/6) nous permet d'isoler une masse $m = 140$ mg de produit **73** (92 mg, 0,46 mmol, 77%) en co-élution avec l'oxazolidinone **90** (1/0,82).

MS (ESI^+) : $m/z = 225,1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$

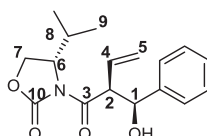
RMN ^1H du **73** (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 1,33$ (3H, s, H9), $1,39$ (3H, s, H9'), $2,47$ (1H, m, H4), $2,73$ (2H, br, 2*OH), $3,77$ (2H, d, $^3J_{\text{H5-H4}} = 5,7\text{Hz}$, H5), $3,85$ (1H, dd, $^3J_{\text{H3-H2}} = 6,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H3-H4}} = 3,3\text{Hz}$, H3), $3,91\text{--}4,05$ (3H, m, H1 + H2), $5,23$ (2H, m, H7), $5,89$ (1H, ddd, $^3J_{\text{H6-H7a}} = 16,8\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H7b}} = 10,8\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H4}} = 9,0\text{Hz}$, H6).

RMN ^{13}C du **73** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 25,47$ (C9), $26,80$ (C9'), $48,60$ (C4), $64,88$ (C5), $66,60$ (C1), $73,19$ (C3), $77,13$ (C2), $108,98$ (C8), $119,38$ (C6), $134,59$ (C7).

Synthèse du (S)-3-((S)-2-((S)-hydroxy(phenyl)méthyl)but-3-enoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one (**76d**)



Dans un ballon de 50 ml, le composé **75** (0,17 g, 0,87 mmol, 1,0 éq) est coévaporé trois fois dans le toluène puis dilué dans 5 ml de DCM fraîchement distillé sous argon. La solution est refroidie à -78°C

puis un goutte-à-goutte de 9-BBN triflate (1,9 ml, 0,96 mmol, 1,1 éq) est ajouté sur 3 min suivi par de la Et₃N (0,29 ml, 2,18 mmol, 2,5 éq) fraîchement distillée. Le mélange est ensuite agité pendant 1h à -78°C, puis 0,5h à 0°C). Le mélange est une nouvelle fois refroidi à -78°C pour permettre l'ajout lent du benzaldéhyde (0,14 g, 1,31 mmol, 1,5 éq) fraîchement distillé. Le mélange est agité pendant 1,5h à -78°C puis 1,5h à 0°C puis ensuite partitionné dans l'eau acide (pH = 3) et dans 25 ml Hex-AE (1/1). La phase organique est récupérée puis concentrée et reprise dans 10 ml Et₂O en présence de peroxyde d'hydrogène 30% et de tampon phosphate pH = 7 à 0°C pendant une nuit. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaHCO₃, puis à la saumure, séchée sur Na₂SO₄, filtrée sur coton, séchée et concentrée. Purification par colonne chromatographique Eluant AE/EP = 1,5/8,5 pour obtenir le composé **76d** (220 mg, 0,72 mmol, 83%) attendu.

MS (ESI⁺) : m/z = 326,2 [M+Na]⁺

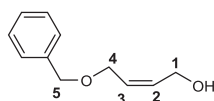
RMN ¹H du **76d** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 0,74 (3H, d, ³J_{H9-H8} = 6,9Hz, H9), 0,80 (3H, d, ³J_{H9'-H8} = 6,9Hz, H9'), 2,21 (1H, septd, ³J_{H8-H9} = 6,9Hz, ³J = 4,2Hz, H8), 3,05 (1H, br, OH), 3,86 (1H, pt, ²J_{H7a-H7b} = 9,0Hz, ³J_{H7a-H6} = 8,4Hz, H7a), 4,01 (1H, dd, ²J_{H7b-H7a} = 9,0Hz, ³J_{H7b-H6} = 2,7Hz, H7b), 4,14 (1H, m, H6), 4,86 (1H, dd, ³J_{H2-H4} = 8,7Hz, ³J_{H2-H1} = 6,0Hz, H2), 4,95 (1H, d, ³J_{H1-H2} = 6,0Hz, H1), 5,27 (2H, m, H5), 5,94 (1H, m, H4), 7,17-7,36 (5H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **76d** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 14,68 (C9), 17,91 (C9'), 28,44 (C8), 54,73 (C2), 58,45 (C6), 63,23 (C7), 74,23 (C1), 121,38 (C5), 126,68 (2*C-(o, m)-Ph), 127,86 (C-(p)-Ph), 128,22 (2*C-(o, m)-Ph), 132,12 (C4), 140,70 (Cipso), 153,32 (C10), 173,03 (C3).

Synthèse du (Z)-4-(benzyloxy)but-2-en-1-ol (**92a**)



Dans un bicol de 500 ml surmonté d'un réfrigérant est dilué sous argon 4,55 g (113,5 mmol, 1,0 éq) de NaH dans 100 ml de THF fraîchement distillé. Sous agitation à RT est ajouté à l'aide d'une seringue automatique de 2Z-buten-1,4-diol (10 g, 113,6 mmol, 1 éq) dilué dans 20 ml de THF distillé sur une période de 1,5h. Une fois le réactif ajouté en totalité, le mélange est chauffé durant une heure à 50°C puis à cette température est ajouté à l'aide de la même seringue le BnBr (13,6 ml, 113,6 mmol, 1 éq) dilué dans 25 ml de THF distillé sur une période de 3h. Le mélange est laissé agiter durant 3h supplémentaire à 50°C puis la nuit à RT. La réaction est contrôlée par CCM (Eluant AE/EP = 2/8) puis hydrolysée lentement avec 50 ml d'eau distillée à 0°C. La phase aqueuse est extraite à AE (3*30 ml) puis les phases organiques combinées sont lavées à NaCl saturée, séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton et concentrées. Purification sur colonne de silice du mélange brut dans un éluant AE/EP = 2/8. Une masse m = 15,11 g (87,1 mmol, 77%) est obtenue sous forme d'huile incolore.

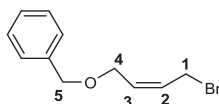
RMN ¹H de **92a** (CDCl₃, 300MHz)

$\delta = 2,10$ (1H, br, OH), 4,08 (2H, d, $^3J_{H4-H3} = 5,7\text{Hz}$, H4), 4,15 (2H, dd, $^3J_{H1-H2} = 6,0\text{Hz}$, $^4J_{H1-H3} = 0,6\text{Hz}$ H1), 4,52 (2H, s, H5), 5,67-5,86 (2H, m, H2 + H3), 7,25-7,39 (5H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C de **92a** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 58,79$ (C1), 65,75 (C4), 72,60 (C5), 127,93 (C2), 127,98 (2*C-(o,m)-Ph), 128,32 (C-(p)-Ph), 128,58 (2*C-(o,m)-Ph), 132,50 (C3), 137,95 (Cipso).

Synthèse du (Z)-(((4-bromobut-2-en-1-yl)oxy)methyl)benzene (**92b**)



Dans un ballon de 250 ml sous argon à 0°C est suspendu PPh_3 (19,2 g, 73,1 mmol, 1,0 éq) dans 50 ml de Toluène anhydre. Sous agitation est ajoutée une solution 5M de Br_2 (3,75 ml, 73,0 mmol, 1,0 éq) dans CCl_4 (15 ml) suivie par un goutte-à-goutte de **92a** mis en solution dans un mélange Pyridine (5,0 ml) et Toluène (5,0 ml). Le mélange est laissé sous agitation à RT pour la nuit. Le solvant est ensuite évaporé puis le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique éluant AE/EP = 0,25/9,75 puis 0,5/9,5) et séché rigoureusement sous pompe pour obtenir **92b** (13,11 g, 54,3 mmol, 75%) sous forme d'huile incolore. Pour plus de pureté le produit est distillé sous pression réduite. (bp = 80°C, 0,13 mmHg).

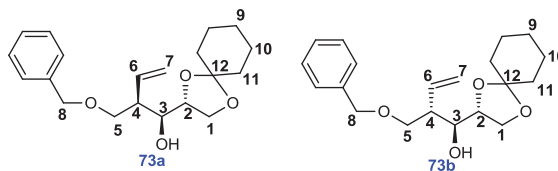
RMN ^1H du **92b** (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 4,00$ (2H, d, $^3J_{H1-H2} = 8,1\text{Hz}$, H1), 4,17 (2H, dd, $^3J_{H4-H3} = 6,3\text{Hz}$, $^4J_{H4-H2} = 1,2\text{Hz}$, H4), 4,55 (2H, s, H5), 5,78 (1H, m, H3), 5,92 (1H, m, H2), 7,28-7,42 (5H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **92b** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 26,63$ (C1), 65,00 (C4), 72,56 (C5), 127,85 (C-(p)-Ph), 127,88 (2*C-(o,m)-Ph), 128,49 (C2), 128,54 (2*C-(o,m)-Ph), 131,19 (C3), 137,98 (Cipso).

Synthèse du (1S,2R)-2-((benzyloxy)methyl)-1-((R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)but-3-en-1-ol (**73a**) et du (1S,2S)-2-((benzyloxy)methyl)-1-((R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)but-3-en-1-ol (**73b**)



Dans un ballon sous argon à 0°C sont suspendus **92** (0,57 g, 3,3 mmol, 1,0 éq), **52b** (0,8 g, 3,3 mmol, 1,0 éq), et de la poussière de zinc (1,34 g, 20,46 mmol, 6,2 éq) dans 10 ml de THF fraîchement distillé. Une solution de NH_4Cl (1,2 ml) saturée est ajoutée goutte-à-goutte sur une période de 1h. Le mélange est agité à RT pendant 2h supplémentaires puis le mélange est filtré sur célite, lavé précautionneusement avec AE (3*20 ml). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution HCl 1N (10 ml), puis une fois à l'eau distillée (10 ml) et à la saumure (25 ml), séchées sur

Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par une colonne rapide éluant AE/EP = 0,5/9,5. Puis une deuxième colonne manuelle est montée (25 cm de silice, diamètre 1,5 cm, Eluant AE/EP = 0,5/9,5 (500 ml) puis AE/EP = 0,6/9,4 (300 ml) et 0,7/9,3 (200 ml)) pour un brut de maximum 0,75 g. Ces conditions permettent de sortir les composés **73b** (0,257 g, 0,75 mmol, 23%) et **73a** (0,374 g, 1,09 mmol, 33%) avec très peu de fractions doubles. Les deux composés sont obtenus sous forme d'huiles incolores.

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₂₀H₂₈NaO₄ 355,1880; trouvée 355,1879

[α]_D = -2,34 (c 5,85 - CH₂Cl₂)

RMN ¹H du **73b** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,39 (2H, br, H9), 1,51-1,66 (8H, m, H10 + H11), 2,45 (1H, m, H4), 2,89 (1H, br, OH), 3,68 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 4,5Hz, H5a), 3,81 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,0Hz, ³J_{H5b-H4} = 4,8Hz, H5b), 3,83 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 6,6Hz, ³J_{H3-H2} = 5,7Hz, H3), 3,93 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 7,8Hz, ³J_{H1a-H1b} = 6,6Hz, H1a), 4,01 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 7,8Hz, ³J_{H1b-H2} = 6,0Hz, H1b), 4,06 (1H, m, H2), 4,52 (2H, s, H8), 5,17 (2H, m, H7), 5,91 (1H, m, H6), 7,25-7,38 (5H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **73b** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 23,93 (C10), 24,09 (C10'), 25,27 (C9), 34,97 (C11), 36,38 (C11'), 46,30 (C4), 65,15 (C1), 71,60 (C5), 73,04 (C3), 73,62 (C8), 76,69 (C2), 109,66 (C12), 117,36 (C7), 127,77 (2*C-(o,m)-Ph), 127,86 (C-(p)-Ph), 128,52 (2*C-(o,m)-Ph), 136,65 (C6), 137,92 (Cipso).

HRMS (ESI⁺) du **73b**: calculée pour C₂₀H₂₈NaO₄ 355,1880; trouvée 355,1879

[α]_D = 7,1 (c 6,14 - CH₂Cl₂)

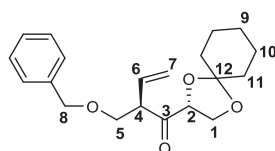
RMN ¹H du **73a** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,38 (2H, br, H9), 1,53-1,63 (8H, m, H10 + H11), 2,66 (1H, m, H4), 2,82 (1H, br, OH), 3,67 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 4,5Hz, H5a), 3,71 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,0Hz, ³J_{H5b-H4} = 5,4Hz, H5b), 3,87 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 7,2Hz, ³J_{H3-H2} = 2,7Hz, H3), 3,89-4,05 (3H, m, H1 + H2), 4,53 (2H, s, H8), 5,22 (2H, m, H7), 5,99 (1H, m, H6), 7,25-7,39 (5H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **73a** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 23,99 (C10), 24,18 (C10'), 25,32 (C9), 34,96 (C11), 36,64 (C11'), 45,93 (C4), 66,58 (C1), 73,38 (C5), 73,66 (C8), 74,29 (C3), 76,24 (C2), 109,45 (C12), 118,61 (C7), 127,76 (2*C-(o,m)-Ph), 127,94 (C-(p)-Ph), 128,61 (2*C-(o,m)-Ph), 134,69 (C6), 137,92 (Cipso).

Synthèse du (R)-2-((benzyloxy)methyl)-1-((R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)but-3-en-1-one (**116a**)



Dans un ballon de 50 ml sous argon est dilué le composé **73a** (0,385 g, 1,16 mmol, 1,0 éq) dans du DCM anhydre. A RT et sous agitation est ajouté le PCC (1,0 g, 4,64 mmol, 4,0 éq). Le mélange est agité durant 24h à RT puis contrôlé par CCM (Eluant AE/EP = 0,5/10). Le mélange est filtré sur Silice pad, élué avec de l'Et₂O (3*15 ml). La phase organique est ensuite filtrée et concentrée puis purifiée

par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 0,5/10) pour donner le composé **116a** (0,275 g, 0,83 mmol, 64%) sous forme d'une huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₀H₂₆NaO₄ 353,1723; trouvée 353,1730

[α]_D = 17,0 (c 3,03 - CH₂Cl₂)

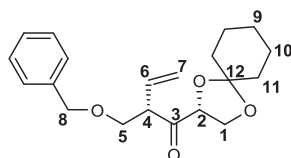
RMN ¹H du **116a** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,42 (2H, br, H9), 1,56-1,74 (8H, m, H10 + H11), 3,54 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,0Hz, ³J_{H5a-H4} = 5,4Hz, H5a), 3,85 (1H, pt, ²J_{H5b-H5a} = ³J_{H5b-H4} = 9,0Hz, H5b), 4,05 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 8,4Hz, ³J_{H1a-H2} = 6,0Hz, H1a), 4,06 (1H, m, H4), 4,15 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 8,4Hz, ³J_{H1b-H2} = 7,5Hz, H1b), 4,46 (1H, d, ²J_{H8-H8'} = 12,0Hz, H8), 4,51 (1H, d, ²J_{H8'-H8} = 12,0Hz, H8'), 4,54 (1H, dd, ³J_{H2-H1b} = 7,5Hz, ³J_{H2-H1a} = 6,0Hz, H2), 5,23 (H, ddd, ³J_{H7a-H6} = 10,2Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,2Hz, ⁴J_{H7a-H4} = 0,6Hz, H7a), 5,26 (1H, pdt, ³J_{H7b-H6} = 17,1Hz, ²J_{H7b-H7a} = ⁴J_{H7b-H4} = 1,2Hz, H7b), 5,72 (1H, ddd, ³J_{H6-H7b} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7a} = 10,2Hz, ³J_{H6-H4} = 8,4Hz, H6), 7,23-7,36 (5H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **116a** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 23,89 (C10), 24,03 (C10'), 25,16 (C9), 34,75 (C11), 35,61 (C11'), 52,24 (C4), 65,49 (C1), 70,21 (C5), 73,38 (C8), 79,65 (C2), 111,85 (C12), 119,75 (C7), 127,65 (2*C-(o,m)-Ph), 127,68 (C-(p)-Ph), 128,42 (2*C-(o,m)-Ph), 132,12 (C6), 138,08 (Cipso), 208,53 (C3).

Synthèse du (S)-2-((benzyloxy)methyl)-1-((R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)but-3-en-1-one (**116b**)



Le même protocole d'oxydation avec le PCC est appliqué sur le composé **73b** pour isoler après colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 0,5/10) le composé **116b** (67%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₀H₂₆NaO₄ 353,1723; trouvée 353,1730

[α]_D = -0,52 (c 3,64 - CH₂Cl₂)

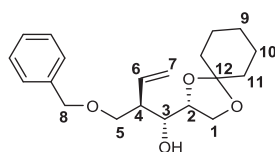
RMN ¹H du **116b** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,38 (2H, br, H9), 1,51-1,68 (8H, m, H10 + H11), 3,55 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 8,7Hz, ³J_{H5a-H4} = 5,4Hz, H5a), 3,77 (1H, t, ²J_{H5b-H5a} = ³J_{H5b-H4} = 8,7Hz, H5b), 3,99 (1H, pdt, ³J_{H4-H5b} = ³J_{H4-H6} = 8,7, ³J_{H4-H5a} = 5,4Hz, H4), 4,05 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 8,4Hz, ³J_{H1a-H2} = 5,7Hz, H1a), 4,12 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 8,4Hz, ³J_{H1b-H2} = 7,8Hz, H1b), 4,46 (2H, s, H8), 4,51 (1H, dd, ³J_{H2-H1b} = 7,5Hz, ³J_{H2-H1a} = 5,7Hz, H2), 5,16 (2H, m, H7), 5,76 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,7Hz, ³J_{H6-H7b} = 9,9Hz, ³J_{H6-H4} = 8,7Hz, H6), 7,20-7,34 (5H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **116b** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 23,87 (C10), 23,99 (C10'), 25,14 (C9), 34,78 (C11), 35,59 (C11'), 52,72 (C4), 65,70 (C1), 71,12 (C5), 73,34 (C8), 80,15 (C2), 111,61 (C12), 119,25 (C7), 127,66 (2*C-(o,m)-Ph), 127,73 (C-(p)-Ph), 128,44 (2*C-(o,m)-Ph), 132,43 (C6), 137,98 (Cipso), 208,84 (C3).

Synthèse du (1R,2R)-2-((benzyloxy)méthyl)-1-((R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)but-3-en-1-ol (**73c**)



Dans un ballon de 100 ml est dilué le composé **116a** (0,5 g, 1,50 mmol, 1,0 éq) sous argon dans le THF fraîchement distillé (12 ml). Le mélange est ensuite refroidi à -78°C , puis sous agitation est ajouté une goutte-à-goutte de K-selectride (3,1 ml, 3,1 mmol, 2 éq) sur une période 0,5h. La réaction est ensuite agitée durant 2h à -78°C , puis laissée remonter à RT pour 3h supplémentaires. La réaction est suivie par CCM (Eluant AE/EP = 0,5/10), puis hydrolysée avec 10 ml d'eau distillée une fois terminée. La phase aqueuse est extraite à AE (4*10 ml) et les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées, concentrées et purifiées par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 0,5/10) pour obtenir le composé **73c** (0,326 g, 0,97 mmol, 64%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI^+) du **73c**: calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NaO}_4$ 355,1880; trouvée 355,1879

$[\alpha]_{\text{D}} = -4,9$ (c 3,01 - CH_2Cl_2)

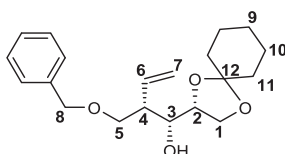
RMN ^1H du **73c** (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 1,39$ (2H, br, H9), 1,51-1,69 (8H, m, H10 + H11), 2,54 (1H, m, H4), 2,71 (1H, br, OH), 3,59 (1H, dd, $^3J_{\text{H3-H4}} = 7,5\text{Hz}$, $^3J_{\text{H3-H2}} = 4,2\text{Hz}$, H3), 3,67 (1H, dd, $^2J_{\text{H5a-H5b}} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5a-H4}} = 5,4\text{Hz}$, H5a), 3,71 (1H, dd, $^2J_{\text{H5b-H5a}} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5b-H4}} = 5,1\text{Hz}$, H5b), 3,79 (1H, pt, $^2J_{\text{H1a-H1b}} = 7,8\text{Hz}$, $^3J_{\text{H1a-H2}} = 7,5\text{Hz}$, H1a), 3,96 (1H, dd, $^2J_{\text{H1b-H1a}} = 8,1\text{Hz}$, $^3J_{\text{H1b-H2}} = 6,6\text{Hz}$, H1b), 4,18 (1H, ptd, $^3J_{\text{H2-H1a}} = ^3J_{\text{H2-H1b}} = 6,9\text{Hz}$, $^3J_{\text{H2-H3}} = 4,2\text{Hz}$, H2), 4,50 (H, d, $^2J_{\text{H8-H8'}} = 12,3\text{Hz}$, H8), 4,54 (1H, d, $^2J_{\text{H8'-H8}} = 12,3\text{Hz}$, H8'), 5,16 (1H, dd, $^3J_{\text{H7a-H6}} = 10,2\text{Hz}$, $^2J_{\text{H7a-H7b}} = 1,8\text{Hz}$, H7a), 5,20 (1H, ddd, $^3J_{\text{H7b-H6}} = 17,1\text{Hz}$, $^2J_{\text{H7b-H7a}} = 1,8\text{Hz}$, $^4J_{\text{H7b-H4}} = 0,6\text{Hz}$, H7b), 5,81 (1H, ddd, $^3J_{\text{H6-H7b}} = 17,1\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H7a}} = 10,2\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H4}} = 9,0\text{Hz}$, H6), 7,22-7,38 (5H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **73c** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 23,89$ (C10), 24,05 (C10'), 25,20 (C9), 34,90 (C11), 36,10 (C11'), 48,29 (C4), 66,02 (C1), 71,08 (C5), 71,91 (C3), 73,30 (C8), 76,36 (C2), 109,61 (C12), 117,86 (C7), 127,60 (2*C-(o,m)-Ph + C-(p)-Ph), 128,38 (2*C-(o,m)-Ph), 136,50 (C6), 138,23 (Cipso).

Synthèse du (1R,2S)-2-((benzyloxy)méthyl)-1-((R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)but-3-en-1-ol (**73d**)



Le protocole de réduction sélective par le K-sélectride précédent est appliqué également sur le composé **116b** (94%) pour obtenir après purification sur colonne de silice (Eluant AE/EP = 0,5/10) le composé **73d**.

HRMS (ESI^+) du **73d**: calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NaO}_4$ 355,1880; trouvée 355,1879

$[\alpha]_D = 3,1$ (c 4,02 - CH₂Cl₂)

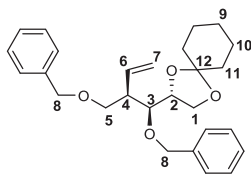
RMN ¹H du **73d** (CDCl₃, 300MHz)

$\delta = 1,39$ (2H, br, H9), 1,52-1,68 (8H, m, H10 + H11), 2,37 (1H, m, H4), 2,61 (1H, br, OH), 3,53 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 5,7Hz, H5a), 3,63-3,73 (2H, m, H1a + H5b), 3,77 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 6,6Hz, ³J_{H3-H2} = 3,0Hz, H3), 3,98 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 8,1Hz, ³J_{H1b-H2} = 6,3Hz, H1b), 4,10 (1H, pq, ³J_{H2-H1a} = ³J_{H2-H1b} = ³J_{H2-H3} = 6,6Hz, H2), 4,50 (1H, d, ²J_{H8-H8'} = 12,0Hz, H8), 4,56 (1H, d, ²J_{H8'-H8} = 12,0Hz, H8'), 5,11 (1H, ddd, ³J_{H7a-H6} = 17,4Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,8Hz, ⁴J_{H7a-H4} = 0,9Hz, H7a), 5,18 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 10,5Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,8Hz, H7b), 5,90 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,5Hz, ³J_{H6-H4} = 9,0Hz, H6), 7,21-7,40 (5H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **73d** (CDCl₃, 75MHz)

$\delta = 23,90$ (C10), 24,08 (C10'), 25,20 (C9), 35,16 (C11), 36,37 (C11'), 47,23 (C4), 65,71 (C1), 71,29 (C5), 72,25 (C3), 73,36 (C8), 77,25 (C2), 110,05 (C12), 118,19 (C7), 127,70 (2*C-(o,m)-Ph + C-(p)-Ph), 128,46 (2*C-(o,m)-Ph), 134,85 (C6), 138,23 (Cipso).

Synthèse du (R)-2-((1S,2R)-1-(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)but-3-en-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (**111a**)



Dans un ballon de 100 ml placé sous argon, le composé **73a** (1,75 g, 5,27 mmol, 1,0 éq) est dilué dans le DMF anhydre (15 ml). Sous agitation est ajouté le BnBr (1,26 ml, 10,54 mmol, 2,0 éq) suivi du NaH (0,430 g, 10,60 mmol, 2,0 éq). Après une nuit à RT, le mélange est hydrolysé par H₂O distillée (15 ml). Les phases aqueuses sont extraites à AE (4*10 ml), et les phases organiques combinées sont lavées à H₂O distillée (5*5 ml), lavées à la saumure (10 ml), séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton, concentrées et purifiées sur colonne de silice (AE/EP = 0,3/10) pour donner le composé **111a** sous forme d'huile incolore (2,08 g, 4,93 mmol, 93%).

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₇H₃₄NaO₄ 445,2349; trouvée 445,2350

$[\alpha]_D = 4,7$ (c 3,79 - CH₂Cl₂)

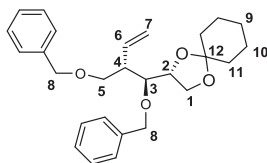
RMN ¹H du **111a** (CDCl₃, 300MHz)

$\delta = 1,44$ (2H, br, H9), 1,556-1,72 (8H, m, H10 + H11), 2,78 (1H, m, H4), 3,46 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 6,0Hz, H5a), 3,64 (1H, pt, ²J_{H5b-H5a} = ³J_{H5b-H4} = 9,3Hz, H5b), 3,89 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 8,1Hz, ³J_{H1a-H2} = 7,2Hz, H1a), 4,01 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 7,8Hz, ³J_{H1b-H2} = 6,0Hz, H1b), 4,03 (1H, m, H3), 4,14 (1H, m, H2), 4,48 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,0Hz, H8a), 4,55 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,0Hz, H8b), 4,63 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,4Hz, H8'a), 4,77 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,4Hz, H8'b), 5,19 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 10,2Hz, ²J_{H7a-H7a} = 2,1Hz, H7a), 5,24 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 17,1Hz, ²J_{H7b-H7a} = 2,1Hz, H7b), 5,85 (1H, ddd, ³J_{H6-H7b} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7a} = 10,2Hz, ³J_{H6-H4} = 9,6Hz, H6), 7,27-7,43 (10H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **111a** (CDCl₃, 75MHz)

$\delta = 23,76$ (C10), 23,95 (C10'), 25,08 (C9), 34,67 (C11), 36,22 (C11'), 46,85 (C4), 65,76 (C1), 70,41 (C5), 72,76 (C8), 74,50 (C8'), 76,52 (C2), 78,30 (C3), 108,66 (C12), 118,31 (C7), 127,39 (C-(p)-Ph), 127,46 (C-(p)-Ph), 127,51 (2*C-(o,m)-Ph), 127,56 (2*C-(o,m)-Ph), 128,14 (2*C-(o,m)-Ph), 128,22 (2*C-(o,m)-Ph), 134,87 (C6), 138,13 (Cipso), 138,63 (Cipso).

Synthèse du (R)-2-((1S,2S)-1-(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)but-3-en-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (**111b**)



Le composé **111b** (90%) est obtenu à partir du composé **59d** (2,0 éq de BnBr et NaH dans le DMF) et du composé **73b** (2,0 éq de BnBr et NaH dans le DMF) selon les protocoles de benzylations classiques ci-dessus. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (Eluent AE/EP = 0,3/9,7) afin d'obtenir une huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₇H₃₄NaO₄ 445,2349; trouvée 445,2350

[α]_D = 6,7 (c 5,29 - CH₂Cl₂)

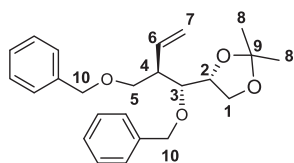
RMN ¹H du **111b** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,40 (2H, br, H9), 1,53-1,68 (8H, br, H10 + H11), 2,53 (1H, m, H4), 3,60 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,0Hz, ³J_{H5a-H4} = 5,1Hz, H5a), 3,67 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,0Hz, ³J_{H5b-H4} = 6,0Hz, H5b), 3,84 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 6,6Hz, ³J_{H3-H2} = 4,8Hz, H3), 3,89 (1H, pt, ²J_{H1a-H1b} = ³J_{H1a-H2} = 7,8Hz, H1a), 3,98 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 7,8Hz, ³J_{H1b-H2} = 6,3Hz, H1b), 4,22 (1H, ddd, ³J_{H2-H1a} = 7,2Hz, ³J_{H2-H1b} = 6,3Hz, ³J_{H2-H3} = 4,8Hz, H2), 4,48 (2H, s, H8), 4,59 (1H, d, ²J_{H8'a-H8-b} = 11,4Hz, H8a), 4,77 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,4Hz, H8b), 5,15 (2H, m, H7), 5,91 (1H, m, H6), 7,22-7,40 (10H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **111b** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 24,03 (C10), 24,20 (C10'), 25,33 (C9), 35,06 (C11), 36,27 (C11'), 47,27 (C4), 65,12 (C1), 70,64 (C5), 73,16 (C8), 74,26 (C8'), 76,83 (C2), 78,67 (C3), 109,47 (C12), 117,44 (C7), 127,60 (C-(p)-Ph), 127,68 (2*C-(o, m)-Ph), 127,69 (C-(p)-Ph), 127,98 (2*C-(o, m)-Ph), 128,43 (4*C-(o, m)-Ph) 137,12 (C6), 138,61 (Cipso), 138,70 (Cipso).

Synthèse du (R)-4-((1R,2R)-1-(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)but-3-en-1-yl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane (**111ca**)



Dans un ballon de 50 ml, le composé **59a** (227 mg, 1,10 mmol, 1,0 éq) est chargé et dilué dans 7 ml de DMF anhydre sous argon. Sous agitation et à 0°C est ajouté le BnBr (0,50 ml, 3,86 mmol, 3,5 éq), et le NaH (155 mg, 3,86 mmol, 3,5 éq), puis le mélange est remonté à température ambiante pendant 3 h. Le suivi de la réaction se fait par CCM (Eluent Et₂O/EP = 3/7 et AE/EP = 0,5/9,5). Une fois la réaction terminée le mélange est hydrolysé doucement par 5 ml d'eau distillée puis la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (4*10 ml). Les phases organiques combinées sont lavées à l'eau distillée (5*10 ml), puis à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel

est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 0,3/10) pour obtenir une huile incolore (360 mg, 0,89 mmol, 89%) du composé **111ca**.

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₂₄H₃₀NaO₄ 405,2036; trouvée 405,2032

[α]_D = 2,0 (c 3,84 - CH₂Cl₂)

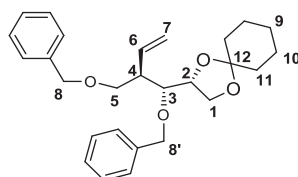
RMN ¹H du **111ca** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,35 (3H, s, H8), 1,44 (3H, s, H8'), 2,50 (1H, m, H4), 3,55 (1H, pt, ³J_{H3-H2} = 3J_{H3-H4} = 6,3Hz, H3), 3,59-3,68 (3H, m, 2H5 + H1a), 3,97 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 8,1Hz, ³J_{H1b-H2} = 6,3Hz, H1b), 4,33 (1H, pdt, ³J_{H2-H1a} = 7,8Hz, ³J_{H2-H1b} = ³J_{H2-H3} = 6,6Hz, H2), 4,48 (2H, s, H10), 4,59 (1H, d, ²J_{H10'a-H10'b} = 11,4Hz, H10'a), 4,83 (1H, ²J_{H10'b-H10'a} = 11,4Hz, H10'b), 5,11 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 10,5Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,5Hz, H7a), 5,17 (1H, ddd, ³J_{H7b-H6} = 17,1Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,5Hz, ⁴J_{H7b-H4} = 0,9Hz, H7b), 5,88 (1H, ddd, ³J_{H6-H7b} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7a} = 10,5Hz, ³J_{H6-H4} = 9,0Hz, H6), 7,23-7,39 (10H, m, Ph-o-H, Ph-m-H, Ph-p-H).

RMN ¹³C du **111ca** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 25,78 (C8), 26,80 (C8'), 47,38 (C4), 66,68 (C1), 70,21 (C5), 73,27 (C10), 74,45 (C10'), 78,63 (C2), 80,93 (C3), 109,01 (C9), 117,18 (C7), 127,57 (C-(p)-Ph), 127,68 (C-(p)-Ph), 127,71 (C-(o, m)-Ph), 128,00 (C-(o, m)-Ph), 128,35 (C-(o, m)-Ph), 128,49 (C-(o, m)-Ph), 137,41 (C6), 138,49 (ipso), 138,94 (Cipso).

Synthèse du (R)-2-((1R,2R)-1-(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)but-3-en-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (**111cb**)



Le composé **111cb** (90%, Elution AE/EP = 0,3/9,7) est obtenu par benzylation du composé **73c** par application du même protocole que celui utilisé pour le composé **111a**.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₇H₃₄NaO₄ 445,2349; trouvée 445,2350

[α]_D = 1,4 (c 3,41 - CH₂Cl₂)

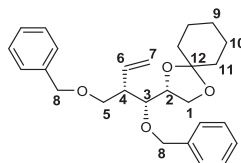
RMN ¹H du **111cb** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,44 (2H, br, H9), 1,56-1,78 (8H, br, H10 + H11), 2,53 (1H, m, H4), 3,59 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 6,9 Hz, ³J_{H3-H2} = 5,7 Hz, H3), 3,62-3,73 (3H, m, H1a + 2H5), 4,02 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 8,1 Hz, ³J_{H1b-H2} = 6,3 Hz, H1b), 4,36 (1H, pdt, ³J_{H2-H1a} = 8,1Hz, ³J_{H2-H1b} = ³J_{H2-H3} = 6,6Hz, H2), 4,51 (2H, m, H8), 4,64 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,4Hz, H8a), 4,91 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,4Hz, H8b), 5,14 (1H, ³J_{H7a-H6} = 10,2Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,8Hz, H7a), 5,20 (1H, ddd, ³J_{H7b-H6} = 17,1Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,8Hz, ⁴J_{H7b-H4} = 0,6Hz, H7b), 5,92 (1H, ddd, ³J_{H6-H7b} = 17,1Hz, ³J_{H6-H7a} = 10,2Hz, ³J_{H6-H4} = 8,7Hz, H6), 7,26-7,43 (10H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **111cb** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 24,07 (C10), 24,18 (C10'), 25,33 (C9), 35,21 (C11), 36,45 (C11'), 47,35 (C4), 66,35 (C1), 70,11 (C5), 73,20 (C8'), 74,39 (C8), 78,43 (C2), 81,29 (C3), 109,48 (C12), 117,05 (C7), 127,51 (C-(p)-Ph), 127,61 (C-(p)-Ph), 127,64 (C-(o, m)-Ph), 127,98 (C-(o, m)-Ph), 128,29 (C-(o, m)-Ph), 128,42 (C-(o, m)-Ph), 137,43 (C6), 138,44 (Cipso), 138,97 (Cipso).

Synthèse du (R)-2-((1R,2S)-1-(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)but-3-en-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (**111d**)



Le composé **111d** (88%) est obtenu par benzylation classique du composé **73d**. Le composé est obtenu sous forme d'huile incolore après une colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 0,3/10).

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₇H₃₄NaO₄ 445,2349; trouvée 445,2350

[α]_D = 6,0 (c 2,37 - CH₂Cl₂)

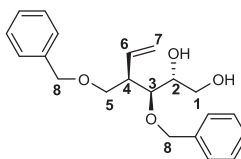
RMN ¹H du **111d** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,42 (2H, br, H9), 1,54-1,76 (8H, m, H10 + H11), 2,29 (1H, m, H4), 3,37 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,0Hz, ³J_{H5a-H4} = 5,7Hz, H5a), 3,57 (1H, pt, ²J_{H1a-H1b} = ³J_{H1a-H2} = 8,1Hz, H1a), 3,61 (1H, pt, ²J_{H5b-H5a} = ³J_{H5b-H4} = 9,0Hz, H5b), 3,74 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 8,4Hz, ³J_{H3-H4} = 2,4Hz, H3), 4,02 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 7,8Hz, ³J_{H1b-H2} = 6,0Hz, H1b), 4,24 (1H, ddd, ³J_{H2-H3} = ³J_{H2-H1a} = 7,8Hz, ³J = 6,0Hz, H2), 4,45 (2H, s, H8), 4,62 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,7Hz, H8'a), 4,99 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,7Hz, H8'b), 5,11 (1H, ddd, ³J_{H7a-H6} = 17,1Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,8Hz, ⁴J_{H7a-H4} = 0,6Hz, H7a), 5,15 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 10,2Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,8Hz, H7b), 5,78 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,1Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,2Hz, ³J_{H6-H4} = 9,6Hz, H6), 7,25-7,43 (10H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **111d** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 24,09 (C10), 24,20 (C10'), 25,33 (C9), 35,41 (C11), 36,63 (C11'), 47,40 (C4), 65,78 (C1), 70,71 (C5), 73,20 (C8), 74,21 (C8'), 79,08 (C2), 79,74 (C3), 109,99 (C12), 118,32 (C7), 127,45 (C-(p)-Ph), 127,72 (C-(p)-Ph), 127,86 (2*C-(o,m)-Ph), 128,00 (2*C-(o,m)-Ph), 128,28 (2*C-(o,m)-Ph), 128,47 (2*C-(o,m)-Ph), 134,85 (C6), 138,37 (Cipso), 139,33 (Cipso).

Synthèse du (2R,3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-ene-1,2-diol (**112a**)



Dans un ballon de 50 ml est dilué le composé **111a** (0,22 g, 0,52 mmol, 1,0 éq) dans une solution de TFA 90% (5 ml) à 0°C. Le mélange est remonté à RT pour 5h puis dilué dans 10 ml de H₂O distillée. La phase aqueuse est extraite à CHCl₃ (3*10 ml) et les phases organiques sont lavées avec une solution de NaHCO₃ saturée (10 ml), puis avec une solution de saumure (15 ml), séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton et concentrées. Le résidu est repris dans 5 ml de MeOH, puis à RT sous agitation, est ajouté MeONa (100 mg, 1,8 mmol, 3,5 éq) pour une durée de 3h. Le MeOH est ensuite évaporé puis le résidu liquide est partitionné entre H₂O (5 ml) et DCM (15 ml). La phase aqueuse est extraite avec DCM (4*5 ml) et les phases organiques combinées sont lavées à la saumure (15 ml), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le produit **112a** (0,16 g, mmol, 90%) est obtenu sous forme de solide à l'aide d'une colonne chromatographique (AE/EP = 4/6)

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₁H₂₆NaO₄ 365,1723; trouvée 365,1717

[α]_D = 0,80 (c 6,14 - CH₂Cl₂)

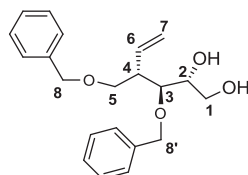
RMN ¹H du **112a** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 2,24 (2H, br, 2*OH), 2,83 (1H, m, H4), 3,53 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 5,1Hz, H5a), 3,61 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,3Hz, ³J_{H5b-H4} = 8,4Hz, H5b), 3,67-3,80 (4H, m, H1 + H2 + H3), 4,47 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 11,7Hz, H8a), 4,54 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,0Hz, H8b), 4,58 (2H, s, H8'), 5,19 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 10,2Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,8Hz, H7a), 5,21 (1H, ddd, ³J_{H7b-H6} = 17,4Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,8Hz, ⁴J_{H7b-H4} = 0,6Hz, H7b), 5,91 (1H, ddd, ³J_{H6-H7b} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7a} = 10,2Hz, ³J_{H6-H4} = 9,0Hz, H6), 7,25-7,39 (10H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **112a** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 46,16 (C4), 63,97 (C1), 70,55 (C5), 72,44 (C2), 73,31 (C8), 74,22 (C8'), 79,17 (C3), 118,32 (C7), 127,91 (C-(p)-Ph), 127,93 (C-(p)-Ph), 127,98 (4*C-(o,m)-Ph), 128,57 (4*C-(o,m)-Ph), 135,60 (C6), 138,04 (Cipso), 138,38 (Cipso).

Synthèse du (2R,3S,4S)-3-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-ene-1,2-diol (**112b**)



Le produit **112b** (73%) est obtenu sous forme d'huile incolore par déprotection du cyclohexylidène du composé **111cb** dans des conditions TFA 90%. Purification par colonne chromatographique (Euant AE/EP = 4/6)

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₁H₂₆NaO₄ 365,1723; trouvée 365,1717

[α]_D = 9,7 (c 4,97 - CH₂Cl₂)

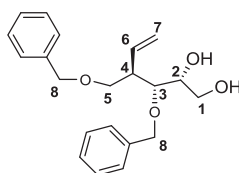
RMN ¹H du **112b** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 2,28 (1H, br, OH1), 2,74 (1H, m, H4), 3,34 (1H, d, ³J_{OH-H2} = 4,5Hz, OH2), 3,63 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 4,2Hz, H5a), 3,67-3,85 (5H, m, H1 + H2 + H3 + H5b), 4,50 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 11,7, H8a), 4,55 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 11,7Hz, H8b), 4,61 (2H, s, H8'), 5,18 (2H, m, H7), 5,91 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,2Hz, ³J_{H6-H4} = 8,7Hz, H6), 7,25-7,41 (10H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **112b** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 46,25 (C4), 63,70 (C1), 70,35 (C5), 72,00 (C2), 73,60 (C8), 74,49 (C8'), 81,61 (C3), 117,48 (C7), 127,88 (2*C-(p)-Ph), 127,96 (4*C-(o, m)-Ph), 128,60 (2*C-(o, m)-Ph), 128,62 (2*C-(o, m)-Ph), 136,75 (C7), 137,76 (Cipso), 138,25 (Cipso).

Synthèse du (2R,3R,4R)-3-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-ene-1,2-diol (**112c**)



Dans un ballon de 50 ml est dilué le composé **111ca** (0,36 g, 0,86 mmol, 1 éq) dans un mélange TFA/H₂O/DCM (=1/1/13). Le mélange est agité pendant 3h à RT puis dilué dans H₂O (10 ml). La phase aqueuse est extraite avec DCM (3*5 ml) et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution de NaHCO₃ saturée (20 ml), avec la saumure (10 ml), séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton et concentrées. Le composé **112c** (0,25 g, 0,73 mmol, 85%) est récupéré à la suite d'une colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 4/6).

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₁H₂₆NaO₄ 365,1723; trouvée 365,1717

[α]_D = 0,87 (c 2,53 - CH₂Cl₂)

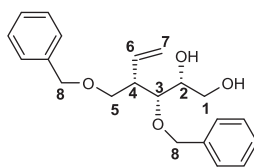
RMN ¹H du **112c** (CDCl₃, 400MHz)

δ = 2,12 (2H, br, 2*OH), 2,78 (1H, m, H4), 3,56 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 10,8Hz, ³J_{H1a-H2} = 4,4Hz, H1a), 3,59-3,64 (2H, m, H1b + H5a), 3,66 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 7,2Hz, ³J_{H3-H2} = 2,4Hz, H3), 3,73 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,2Hz, ³J_{H5b-H4} = 4,8Hz, H5b), 3,79 (1H, br, H2), 4,51 (2H, s, H8), 4,52 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,2Hz, H8'a), 4,67 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,2Hz, H8'b), 5,17 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 10,4Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,6Hz, H7a), 5,21 (1H, ddd, ³J_{H7b-H6} = 17,6Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,6Hz, ⁴J_{H7b-H4} = 0,8Hz, H7b), 5,94 (1H, ddd, ³J_{H6-H7b} = 17,2Hz, ³J_{H6-H7a} = 10,0Hz, ³J_{H6-H4} = 8,8Hz, H6), 7,25-7,38 (10H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **112c** (CDCl₃, 100MHz)

δ = 46,71 (C4), 64,93 (C1), 70,43 (C5), 71,90 (C2), 73,41 (C8), 74,34 (C8'), 78,80 (C3), 117,92 (C7), 127,83 (C-(p)-Ph + 2*C-(o,m)-Ph), 128,14 (C-(p)-Ph), 128,17 (2*C-(o,m)-Ph), 128,54 (2*C-(o,m)-Ph), 128,66 (2*C-(o,m)-Ph), 137,07 (C6), 137,99 (Cipso), 138,21 (Cipso).

Synthèse du (2R,3R,4S)-3-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-ene-1,2-diol (**112d**)



Application du protocole de déprotection du cyclohexylidène au composé **111d** dans le TFA 90%. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 4/6) pour obtenir **112d** (82%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₁H₂₆NaO₄ 365,1723; trouvée 365,1717

[α]_D = 1,7 (c 4,33 - CH₂Cl₂)

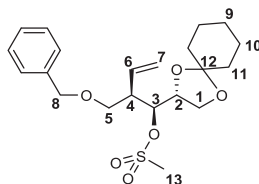
RMN ¹H du **112d** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 2,45 (2H, br, 2*OH), 2,68 (1H, m, H4), 3,54 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 5,4Hz, H5a), 3,56-3,63 (3H, m, H1 + H5b), 3,69-3,77 (2H, m, H2 + H3), 4,48 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,0Hz, H8a), 4,55 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,0Hz, H8b), 4,58 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,4Hz, H8'a), 4,67 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,4Hz, H8'b), 5,17 (2H, m, H7), 5,89 (1H, m, H6), 7,25-7,41 (10H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **112d** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 46,38 (C4), 63,81 (C1), 70,41 (C5), 72,52 (C2), 73,31 (C8), 74,53 (C8'), 79,20 (C3), 118,47 (C7), 127,89 (C-(p)-Ph), 127,95 (2*C-(o,m)-Ph), 128,03 (2*C-(o,m)-Ph + C-(p)-Ph), 128,56 (2*C-(o,m)-Ph), 128,62 (2*C-(o,m)-Ph), 135,25 (C6), 137,98 (Cipso), 138,26 (Cipso).

Synthèse du (1S,2R)-2-((benzyloxy)méthyl)-1-((R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)but-3-en-1-yl méthanesulfonate (**114**)



Dans un ballon de 50 ml est dilué sous Argon le composé **73a** (0,27 g, 0,81 mmol, 1,0 éq) dans du DCM anhydre (6 ml), puis est ajouté à 0°C sous agitation la Et₃N (0,28 ml, 2,03 mmol, 2,5 éq) suivie du MsCl (0,2 ml, 2,44 mmol, 3,0 éq). Le mélange est agité à RT durant 4h puis concentré et purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 1/9) pour donner le composé **114** (0,30 g, 0,73 mmol, 91%) sous forme d'huile incolore.

MS (ESI⁺) : m/z = 343,1 [M+Na]⁺

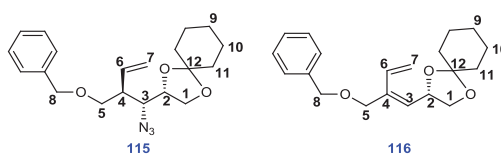
RMN ¹H du **114** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,38 (2H, br, H9), 1,51-1,66 (8H, m, H10 + H11), 2,82 (1H, m, H4), 3,04 (3H, s, H13), 3,48 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 5,4Hz, H5a), 3,59 (1H, pt, ²J_{H5b-H5a} = ³J_{H5b-H4} = 9,3Hz, H5b), 3,91 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 8,4Hz, ³J_{H1a-H2} = 7,2Hz, H1a), 4,00 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 8,4Hz, ³J_{H1b-H2} = 6,0Hz, H1b), 4,16 (1H, ddd, ³J_{H2-H1a} = 7,2Hz, ³J_{H2-H1b} = 6,0Hz, ³J_{H2-H3} = 5,4Hz, H2), 4,48 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 11,7Hz, H8a), 4,57 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 11,7Hz, H8b), 5,14 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 5,4Hz, ³J_{H3-H4} = 2,7Hz, H3), 5,26 (2H, m, H7), 5,73 (1H, m, H6), 7,24-7,38 (5H, m, PH-H).

RMN ¹³C du **114** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 23,81 (C10), 24,00 (C10'), 25, 01 14 (C9), 34,69 (C11), 36,14 (C11'), 38,81 (C13), 46,06 (C4), 65,43 (C1), 69,72 (C5), 73,24 (C8), 75,20 (C2), 80,50 (C3), 109,67 (C12), 120,22 (C7), 127,79 (C-(p)-Ph), 127,98 (2*C-(o,m)-Ph), 128,46 (2*C-(o,m)-Ph), 132,75 (C6), 138, (Cipso).

Synthèse du (S)-2-((1R,2S)-1-azido-2-((benzyloxy)méthyl)but-3-en-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (**115**)



Dans un ballon de 50 ml est dilué le composé **116** (0,25 g, 0,62 mmol, 1,0 éq) dans du DMSO (3 ml) anhydre. Sous agitation et à RT sont ajoutés l'éther couronne 15-5 (0,12 ml, 0,62 mmol, 1,0 éq) et le NaN₃ (0,1 g, 3,08 mmol, 5,0 éq). Le mélange est ensuite chauffé pendant 24h à 90°C. Une fois le mélange redescendu à RT, la phase aqueuse est extraite par de l'Et₂O (4*5 ml). Les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (Eluant DCM/EP = 5/5 puis AE/EP = 1/9) pour obtenir le composé **115** (0,11 g, 0,30 mmol, 48%) sous forme d'huile incolore et le produit

d'élimination **116** (0,05 g, 0, 16 mmol, 26%) sous forme d'huile visqueuse incolore. De plus, une fraction de mélange Mésylate – Composé hydrolysé (14%) environ est également récupéré.

MS (ESI⁺) : m/z = 290,2 [M+Na]⁺

[α]_D = -8,8 (c 5,79 - CH₂Cl₂)

RMN ¹H du **115** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,40 (2H, br, H9), 1,51-1,78 (8H, m, H10 + H11), 2,60 (1H, m, H4), 3,35 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 7,8Hz, ³J_{H3-H2} = 5,4Hz, H3), 3,58 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 4,8Hz, H5a), 3,63 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,3Hz, ³J_{H5b-H4} = 4,5Hz, H5b), 3,79 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 8,4Hz, ³J_{H1a-H2} = 6,9Hz, H1a), 4,00 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 8,4Hz, ³J_{H1b-H2} = 6,6Hz, H1b), 4,32 (1H, ddd, ³J = 6,9Hz, ³J = 6,6Hz, 3J = 5,4Hz, H2), 4,51 (2H, s, H8), 5,19 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 10,2Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,5Hz, H7a), 5,23 (1H, ddd, ³J_{H7b-H6} = 17,4Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,5Hz, ⁴J_{H7b-H4} = 0,6Hz, H7b), 5,84 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,2Hz, ³J_{H6-H4} = 8,7Hz, H6), 7,23-7,42 (5H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **115** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 24,02 (C10), 24,12 (C10'), 25,29 (C9), 34,83 (C11), 36,17 (C11'), 46,04 (C4), 61,99 (C3), 66,62 (C1), 70,52 (C5), 73,45 (C8), 76,67 (C2), 110,20 (C12), 118,42 (C7), 127,75 (2*C-(o,m)-Ph), 127,80 (C-(p)-Ph), 128,53 (2*C-(o,m)-Ph), 136,27 (C6), 138,22 (Cipso).

MS (ESI⁺) : m/z = 315,2 [M+H]⁺

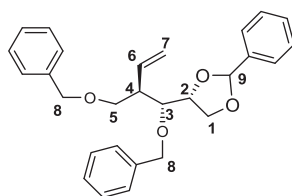
RMN ¹H du **116** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,40 (2H, br, H9), 1,54-1,72 (8H, m, H10 + H11), 3,58 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = ³J_{H1a-H2} = 8,1Hz, H1a), 4,11 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 8,1Hz, ³J_{H1b-H2} = 6,3Hz, H1b), 4,14 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 12,3Hz, ⁴J_{H5a-H3} = 0,9Hz, H5a), 4,21 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 12,3Hz, ⁴J_{H5b-H6} = 0,9Hz, H5b), 4,51 (2H, s, H8), 5,00 (1H, ptd, ³J_{H2-H3} = ³J_{H2-H1a} = 8,1Hz, ³J_{H2-H1b} = 6,3Hz, H2), 5,25 (1H, m, H7a), 5,42 (1H, m, H7b), 5,68 (1H, d, ³J_{H3-H2} = 8,4Hz, H3), 6,61 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,7Hz, ³J_{H6-H7b} = 11,1Hz, ⁴J_{H6-H5} = 0,9Hz, H6), 7,27-7,37 (5H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **116** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 24,02 (C10), 24,07 (C10'), 25,25 (C9), 35,62 (C11), 36,47 (C11'), 69,32 (C1), 71,25 (C5), 71,68 (C2), 72,27 (C8), 110,11 (C12), 117,22 (C7), 127,78 (C-(p)-Ph), 127,96 (2*C-(o,m)-Ph), 128,51 (2*C-(o,m)-Ph), 129,25 (C3), 130,84 (C6), 137,23 (C4), 138,23 (Cipso).

Synthèse du (4R)-4-((1R,2R)-1-(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)but-3-en-1-yl)-2-phenyl-1,3-dioxolane (**127c**)



Dans un ballon de 100 ml, le composé **112c** (0,320 g, 0,94 mmol, 1 éq) est dilué dans 8 ml d'acétonitrile anhydre sous argon et sous agitation à température ambiante. Ensuite, le diméthyl acétal benzaldéhyde (0,54 ml, 3,63 mmol, 4,0 éq) est ajouté goutte-à-goutte suivi de deux pointes de spatule d'acide camphre sulfonique dans le mélange. Le milieu est suivi par CCM (Eluant AE/EP = 5/5 et 0,5/9,5) et lorsque le réactif a totalement disparu, le mélange est évaporé puis le brut réactionnel est

purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 0,3/10). Après évaporation des bonnes fractions et séchage durant plusieurs heures sous vide poussé pour éliminer l'excès de diméthyl acétal. Le produit **127c** est obtenu sous forme de liquide incolore (0,33 g, 0,77 mmol, 82%) et sous forme de mélange diastéréoisomérique (50/50) du fait du carbone 9 qui est asymétrique.

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₂₈H₃₀NaO₄ 453,2036; trouvée 453,2035

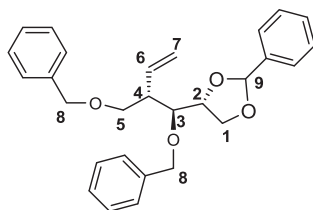
RMN ¹H du **127c** (CDCl₃, 400MHz)

δ = 2,58 + 2,70 (1H, m, H4), 3,62-3,75 (3H, m, H5 + H3), 3,80 (1H, m, H1a), 4,05 + 4,17 (1H, m, H1b), 4,48 (1H, m, H2), 4,50 (2H, s, H8), 4,62 + 4,68 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,2Hz, H8'a), 4,81 + 4,87 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,2Hz, H8'b), 5,18 (2H, m, H7), 5,82 + 5,99 (1H, s, H9), 5,91 (1H, m, H6), 7,23-7,61 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **127c** (CDCl₃, 100MHz)

δ = 47,14 + 47,50 (C4), 67,35 + 67,65 (C1), 70,14 + 70,37 (C5), 73,31 (C8), 74,42 + 74,60 (C8'), 78,27 + 79,99 (C2), 79,99 + 80,91 (C3), 103,87 + 104,10 (C9), 117,38 + 117,54 (C7), 126,56-129,32 (15*C-(o, m, p)-Ph), 137,19 (C6), 138,00 + 138,39 (Cipso), 138,42 + 138,51 (Cipso), 138,66 + 138,83 (Cipso).

Synthèse du (4R)-4-((1S,2S)-1-(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)but-3-en-1-yl)-2-phenyl-1,3-dioxolane (**127b**)



Le protocole précédent (composé **127c**) est reproduit à l'identique sur le composé **112b** qui est obtenu sous forme d'huile incolore après une colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 0,3/10). Mélange diastéréoisomérique 50/50 de **127b** (85%) à cause du carbone asymétrique en position 9

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₂₈H₃₀NaO₄ 453,2036; trouvée 453,2035

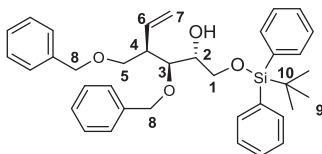
RMN ¹H du **127b** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 2,54 + 2,63 (1H, m, H4), 3,59-3,75 (2H, m, H5), 4,00 + 4,07 (1H, m, H3), 4,03 – 4,26 (2H, m, H1), 4,41 (1H, m, H2), 4,48 + 4,51 (2H, s, H8), 4,58 + 4,70 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,4Hz, H8'a), 4,76 + 4,83 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,4Hz, H8'b), 5,19 (2H, m, H7), 5,77 + 5,91 (1H, s, H9), 5,94 (1H, m, H6), 7,20-7,54 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **127b** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 47.19 + 47.21 (C4), 66.24 + 66.50 (C1), 70.41 + 70.53 (C5), 73.15 + 73.20 (C8), 74.14 + 74.35 (C8'), 77.53 + 78.18 (C2), 78.63 + 78.71 (C3), 103.95 (C9), 117.62 + 117.70 (C7), 126.40-129.88 (15*C-(o, m, p)-Ph), 136.67 + 136.89 (C6), 137.54 + 138.13 (Cipso), 138.47 + 138.41 (Cipso), 138.53 + 138.61 (Cipso).

Synthèse du (2R,3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)-1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)hex-5-en-2-ol (**130a**)



Dans un ballon de 100 ml est dilué sous argon le composé **112a** (1,16 g, 3,39 mmol, 1 éq) dans du DCM fraîchement distillé (20 ml). Sous agitation et à RT sont ajoutés la DMAP (21 mg, 0,17 mmol, 0,05 éq), la Et₃N (0,6 ml, 4,40 mmol, 1,3 éq) et un goutte-à-goutte de TBDPSCI (1,0 ml, 3,7 mmol, 1,1 éq). Le mélange est agité durant une nuit à RT puis hydrolysé à l'aide d'eau distillée (2 ml). La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3*15 ml) et les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le produit **130a** (1,79 g, 3,08 mmol, 92%) est récupéré par colonne chromatographique (AE/EP = 0,5/10) sous forme d'huile visqueuse incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₃₇H₄₄NaO₄Si 603,2901; trouvée 603,2899

[α]_D = -2,0 (c 3,71 - CH₂Cl₂)

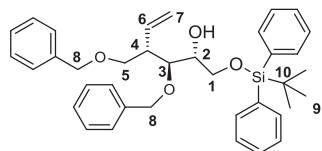
RMN ¹H du **130a** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,10 (9H, s, H₉), 2,33 (1H, br, OH), 2,95 (1H, m, H₄), 3,48 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 6,0Hz, H_{5a}), 3,62 (1H, pt, ²J_{H5b-H5a} = 9,3Hz, ³J_{H5b-H4} = 9,0Hz, H_{5b}), 3,73 (1H, ddd, ³J_{H2-H1a} = 5,1Hz, ³J_{H2-H1b} = 3,3Hz, ³J_{H2-H3} = 2,7Hz, H₂), 3,79 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 9,9Hz, ³J_{H1a-H2} = 5,1Hz, H_{1a}), 3,86 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 8,1Hz, ³J_{H3-H2} = 2,4Hz, H₃), 3,90 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 9,9Hz, ³J_{H1b-H2} = 3,3Hz, H_{1b}), 4,45 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 11,1Hz, H_{8a}), 4,47 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 12,0Hz, H_{8'a}), 4,50 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 11,1Hz, H_{8b}), 4,56 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 12,0Hz, H_{8'b}), 5,16 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 10,2Hz, ²J_{H7a-H7b} = 2,1Hz, H_{7a}), 5,19 (1H, ddd, ³J_{H7b-H6} = 17,4Hz, ²J_{H7b-H7a} = 2,1Hz, ⁴J_{H7b-H4} = 0,6Hz, H_{7b}), 5,84 (1H, ddd, ³J_{H6-H7b} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7a} = 10,2Hz, ³J_{H6-H4} = 9,0Hz, H₆), 7,07-7,71 (20H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **130a** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 19,42 (C₁₀), 27,08 (C₉), 45,80 (C₄), 65,07 (C₁), 70,79 (C₅), 72,23 (C₂), 72,98 (C_{8'}), 74,36 (C₈), 78,10 (C₃), 118,46 (C₇), 127,61 (C-(p)-Ph), 127,69 (C-(p)-Ph), 127,80 (2*C-(o,m)-Ph), 127,82 (2*C-(o,m)-Ph), 127,94 (4*C-(o,m)-Ph), 128,36 (2*C-(o,m)-Ph), 128,49 (2*C-(o,m)-Ph), 129,96 (2*C-(p)-Ph), 133,17 (Cipso), 133,23 (Cipso), 135,37 (C₆), 135,77 (4*C-(o,m)-Ph), 138,50 (Cipso), 138,61 (Cipso).

Synthèse du (2R,3S,4S)-3-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)-1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)hex-5-en-2-ol (**130b**)



Le protocole du composé précédent est appliqué également sur le composé **112b** pour obtenir le composé **130b** (88%) après une colonne chromatographique (AE/EP = 0,5/10) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₃₇H₄₄NaO₄Si 603,2901; trouvée 603,2899

[α]_D = 1,4 (c 2,44 - CH₂Cl₂)

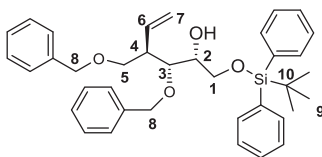
RMN ¹H du **130b** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,08 (9H, s, H9), 2,69 (1H, m, H4), 2,96 (1H, br, OH), 3,60 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,0Hz, ³J_{H5b-H5a} = 5,7Hz, H5a), 3,69 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,0Hz, ³J_{H5b-H2} = 6,20Hz, H5b), 3,77 (1H, pt, ³J_{H3-H4} = ³J_{H3-H2} = 5,7Hz, H3), 3,79-3,83 (2H, m, H1), 3,90 (1H, m, H2), 4,47 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,0Hz, H8a), 4,52 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,0Hz, H8b), 4,53 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,1Hz, H8'a), 4,61 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,1Hz, H8'b), 5,08 (1H, ddd, ³J_{H7a-H6} = 16,8Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,5Hz, ⁴J_{H7a-H6} = 0,6Hz, H7a), 5,10 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 10,5Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,5Hz, H7b), 5,89 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 16,8Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,5Hz, ³J_{H6-H4} = 8,7Hz, H6), 7,13-7,73 (20H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **130b** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 19,39 (C10), 27,03 (C9), 43,79 (C4), 64,64 (C1), 70,51 (C5), 72,65 (C2), 73,25 (C8), 73,89 (C8'), 80,06 (C3), 117,10 (C7), 127,63 (C-(p)-Ph), 127,67 (C-(p)-Ph), 127,75 (2*C-(o, m)-Ph), 127,88 (2*C-(o, m)-Ph), 127,90 (2*C-(o, m)-Ph), 127,93 (2*C-(o, m)-Ph), 128,39 (2*C-(o, m)-Ph), 128,48 (2*C-(o, m)-Ph), 129,90 (2*C-(p)-Ph), 133,30 (Cipso), 133,34 (Cipso), 135,73 (4*C-(o, m)-Ph), 137,52 (C6), 138,37 (Cipso), 138,63 (Cipso).

Synthèse du (2R,3R,4R)-3-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)-1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)hex-5-en-2-ol (**130c**)



Dans un ballon de 100 ml, est dilué sous argon le composé **112c** (175 mg, 0,51 mmol, 1,0éq) dans le DMF anhydre. A cette solution sont ajoutés à température ambiante du DMAP (7 mg, 0,051 mmol, 0,1 éq), puis de l'imidazole (40 mg, 0,56 mmol, 1,1 éq) et du TBDPSCI (147 µl, 0,56 mmol, 1,1 éq) à l'aide d'une seringue. Le mélange est agité durant 12h à température ambiante et contrôlé par CCM (AE/EP = 1/9 et 5/5) puis il est hydrolysé par 7 ml d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite à AE (3*10 ml). Les phases organiques combinées sont lavées à l'eau distillée (4*10 ml) puis à la saumure (2*10 ml), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 0,5/9,5) pour donner le produit **130c** (265 mg, 0,46 mmol, 90%) sous forme d'une huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₃₇H₄₄NaO₄Si 603,2901; trouvée 603,2899

[α]_D = 0,87 (c 2,53 - CH₂Cl₂)

RMN ¹H du **130c** (CDCl₃, 300MHz)

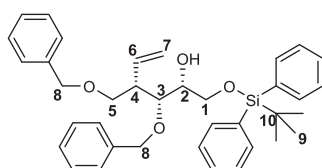
δ = 1,11 (9H, s, H9), 2,37 (1H, br, OH), 2,80 (1H, m, H4), 3,64 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 9,6Hz, ³J_{H1a-H4} = 7,8Hz, H1a), 3,64 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,0Hz, ³J_{H5a-H2} = 4,5Hz, H5a), 3,78 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 9,9Hz, ³J_{H1b-H4} = 6,3Hz, H1b), 3,78 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,0Hz, ³J_{H5b-H2} = 4,8Hz, H5b), 3,86 (1H, ddd, ³J_{H2-H1a} = 7,5Hz, ³J_{H2-H1b} = 6,3Hz, ³J_{H2-H3} = 1,5Hz, H2), 3,96 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 8,4Hz, ³J_{H3-H2} = 1,5Hz, H3), 4,50 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,0Hz, H8a), 4,54 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 10,8Hz, H8'a), 4,55 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,0Hz, H8b), 4,65 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 10,8Hz, H8'b), 5,20 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 10,2Hz, ²J_{H7a-H7b} =

1,8Hz, H7a), 5,25 (1H, ddd, $^3J_{H7b-H6} = 17,4\text{Hz}$, $^2J_{H7b-H7a} = 1,2\text{Hz}$, $^4J_{H7b-H6} = 0,6\text{Hz}$, H7b), 5,97 (1H, ddd, $^3J_{H6-H7b} = 17,3\text{Hz}$, $^3J_{H6-H7a} = 10,2\text{Hz}$, $^3J_{H6-H4} = 9,1\text{Hz}$, H6), 7,16-7,73 (20H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **130c** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 19,30$ (C10), 26,99 (C9), 46,63 (C4), 64,89 (C5), 70,77 (C1), 71,48 (C2), 73,11 (C8), 74,57 (C8'), 77,40 (C3), 117,58 (C7), 127,51 (2*C-(o, m)-Ph), 127,54 (C-(p)-Ph), 127,75 (C-(p)-Ph), 127,82 (4*C-(o, m)-Ph), 127,97 (2*C-(o, m)-Ph), 128,39 (4*C-(o, m)-Ph), 129,83 (C-(p)-Ph), 129,85 (C-(p)-Ph), 133,31 (Cipso), 133,43 (Cipso), 135,67 (4*C-(o, m)-Ph), 137,51 (C6), 138,33 (Cipso), 138,49 (Cipso).

Synthèse du (2R,3R,4S)-3-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)-1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)hex-5-en-2-ol (**130d**)



Même protocole que les deux composés (**130a** et **130b**) appliqué sur le composé **112d**. Le composé **130d** (82%) est obtenu après colonne chromatographique sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI^+) : calculée pour $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{NaO}_4\text{Si}$ 603,2901; trouvée 603,2899

$[\alpha]_D = 1,4$ (c 2,59 - CH_2Cl_2)

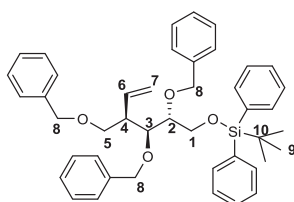
RMN ^1H du **130d** (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 1,09$ (9H, s, H9), 2,65 (1H, m, H4), 2,73 (1H, br, OH), 3,52 (1H, dd, $^2J_{H5a-H5b} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{H5a-H4} = 5,7\text{Hz}$, H5a), 3,63 (1H, dd, $^2J_{H5b-H5a} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{H5b-H4} = 7,5\text{Hz}$, H5b), 3,68 (1H, dd, $^2J_{H1a-H1b} = 10,2\text{Hz}$, $^3J_{H1a-H2} = 6,6\text{Hz}$, H1a), 3,72 (1H, dd, $^2J_{H1b-H1a} = 10,2\text{Hz}$, $^3J_{H1b-H2} = 5,4\text{Hz}$, H1b), 3,82 (1H, m, H2), 3,93 (1H, pt, $^3J_{H3-H2} = ^3J_{H3-H4} = 4,5\text{Hz}$, H3), 4,47 (1H, d, $^2J_{H8a-H8b} = 12,0\text{Hz}$, H8a), 4,57 (1H, d, $^2J_{H8b-H8a} = 12,0\text{Hz}$, H8b), 4,64 (1H, d, $^2J_{H8'b-H8'a} = 11,4\text{Hz}$, H8'a), 4,69 (1H, d, $^2J_{H8'b-H8'a} = 11,4\text{Hz}$, H8'b), 5,05 (1H, ddd, $^3J_{H7a-H6} = 17,4\text{Hz}$, $^2J_{H7a-H7b} = 1,8\text{Hz}$, $^4J_{H7a-H4} = 0,9\text{Hz}$, H7a), 5,13 (1H, dd, $^3J_{H7b-H6} = 10,5\text{Hz}$, $^2J_{H7b-H7a} = 1,8\text{Hz}$, H7b), 5,90 (1H, ddd, $^3J_{H6-H7a} = 17,4\text{Hz}$, $^3J_{H6-H7b} = 10,5\text{Hz}$, $^3J_{H6-H4} = 9,0\text{Hz}$, H6), 7,25-7,77 (20H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **130d** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 19,35$ (C10), 26,99 (C9), 46,51 (C4), 64,64 (C1), 70,59 (C5), 72,85 (C2), 73,22 (C8), 74,60 (C8'), 78,40 (C3), 118,00 (C7), 127,71 (2* C-(p)-Ph), 127,80 (2*C-(o,m)-Ph), 127,86 (4* C-(o,m)-Ph), 127,97 (2*C-(o,m)-Ph), 128,43 (2*C-(o,m)-Ph), 128,48 (2*C-(o,m)-Ph), 129,87 (C-(p)-Ph), 129,90 (C-(p)-Ph), 133,34 (2*Cipso), 135,73 (4*C-(o,m)-Ph), 135,82 (C6), 138,30 (Cipso), 138,71 (Cipso).

Synthèse du (((2R,3S,4R)-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-en-1-yl)oxy)(tert-butyl)diphenylsilane (**130aa**)



Dans un ballon de 250 ml sous Argon est dilué le composé **130a** (1,53 g, 2,64 mmol, 1,0 éq) dans Et₂O fraîchement distillée (40 ml), puis sous agitation est ajouté le Benzyl-2,2,2-trichloroacetimidate à l'aide d'une seringue (2,68 g, 10,6 mmol, 4,0 éq), puis quelques gouttes d'acide triflique (25 gouttes). Dans les premières minutes un solide blanc apparait dans le ballon, il se dissout après 5 min à RT dans Et₂O. Le mélange est agité pendant 1h à RT, contrôlé par CCM (Eluant AE/EP = 0,5/10). Une fois la réaction terminée le mélange est dilué avec 40 ml d'Et₂O supplémentaire et lavé une fois avec une solution saturée de NaHCO₃ (20 ml). Cette phase aqueuse est ensuite extraite à Et₂O (3*5 ml) et les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (Eluant DCM/EP = 2/8 puis AE/EP = 0,5/10) pour donner le composé **130aa** (1,60 g, 2,39 mmol, 91%) sous forme d'huile incolore. Il reste encore un peu d'impureté provenant du réactif Benzyl-2,2,2-trichloroacetimidate donnent des spectres arrondis dans lesquelles les constantes de couplage ne pourront être interprétées.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₄₄H₅₁O₄Si 671,3551; trouvée 671,3541

[α]_D = -5,3 (c 2,31 - CH₂Cl₂)

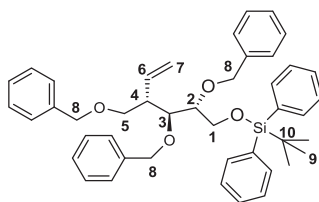
RMN ¹H du **130aa** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,15 (9H, s, H9), 3,06 (1H, m, H4), 3,52 (1H, m, H5a), 3,61 (1H, m, H2), 3,68 (1H, m, H5b), 3,97 (1H, m, H1a), 4,09 (1H, m, H1b), 4,14 (1H, m, H3), 4,44-4,78 (6H, m, H8), 5,14 (2H, m, H7), 5,90 (1H, m, H6), 7,16-7,80 (25H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **130aa** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 19,36 (C10), 27,06 (C9), 45,81 (C4), 63,07 (C1), 71,10 (C5), 72,25 (C8), 72,87 (C8'), 74,44 (C8''), 77,18 (C2), 80,61 (C3), 118,26 (C7), 127,38 (C-(p)-Ph), 127,48 (C-(p)-Ph), 127,58 (2*C-(o,m)-Ph + C-(p)-Ph), 127,72 (4*C-(o,m)-Ph), 127,79 (4*C-(o,m)-Ph), 128,33 (4*C-(o,m)-Ph), 128,44 (2*C-(o,m)-Ph), 129,70 (2*C-(p)-Ph), 133,41 (Cipso), 133,74 (Cipso), 135,80 (2*C-(o,m)-Ph), 135,91 (C6), 135,96 (2*C-(o,m)-Ph), 138,54 (Cipso), 138,92 (Cipso), 138,96 (Cipso).

Synthèse du (((2R,3S,4S)-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-en-1-yl)oxy)(tert-butyl)diphenylsilane (**130bb**)



Le protocole précédent (Benzyl-2,2,2-trichloroacetimidate + qq gouttes de TfOH dans Et₂O anhydre) est appliqué sur le composé **130b** pour obtenir **130bb** (92%) sous forme d'huile incolore après une colonne chromatographique (Eluant DCM/EP = 2/8 puis AE/EP = 0,5/10).

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₄₄H₅₁O₄Si 671,3551; trouvée 671,3541

RMN ¹H du **130bb** (CDCl₃, 300MHz)

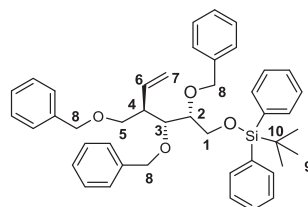
δ = 1,08 (9H, s, H9), 2,70 (1H, m, H4), 3,59 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 4,5Hz, H5a), 3,66 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,3Hz, ³J_{H5b-H4} = 6,3Hz, H5b), 3,76 (1H, m, H2), 3,87 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 6,6Hz,

$^3J_{H3-H2} = 4,5\text{Hz}$, H3), 3,90-4,05 (2H, m, H1), 4,44 (1H, d, $^2J_{H8a-H8b} = 12,3\text{Hz}$, H8a), 4,47 (1H, d, $^2J_{H8b-H8a} = 12,3\text{Hz}$, H8b), 4,55 (1H, d, $^2J_{H8'a-H8'b} = 11,1\text{Hz}$, H8'a), 4,56 (1H, d, $^2J_{H8''a-H8''b} = 11,7\text{Hz}$, H8''a), 4,70 (1H, d, $^2J_{H8'b-H8'a} = 11,1\text{Hz}$, H8'b), 4,75 (1H, d, $^2J_{H8''b-H8''a} = 11,7\text{Hz}$, H8''b), 5,10 (2H, m, H7), 5,86 (1H, m, H6), 7,04-7,78 (25H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **130bb** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 19,33$ (C10), 27,02 (C9), 46,24 (C4), 63,65 (C1), 70,82 (C5), 72,55 (C8''), 73,13 (C8), 74,00 (C8'), 79,64 (C3), 81,38 (C2), 117,24 (C7), 127,45 (C-(p)-Ph), 127,52 (C-(p)-Ph), 127,55 (C-(p)-Ph), 127,72 (4*C-(o,m)-Ph), 127,75 (2*C-(o,m)-Ph), 127,78 (2*C-(o,m)-Ph), 127,99 (2*C-(o,m)-Ph), 128,36 (4*C-(o,m)-Ph), 128,39 (2*C-(o,m)-Ph), 129,71 (2*C-(p)-Ph), 133,56 (Cipso), 133,66 (Cipso), 135,82 (2*C-(o,m)-Ph), 135,87 (2*C-(o,m)-Ph), 138,04 (C6), 138,76 (Cipso), 138,79 (Cipso), 139,02 (Cipso).

Synthèse du (((2R,3R,4R)-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-en-1-yl)oxy)(tert-butyl)diphenylsilane (**130cc**)



A **130c**, dans un ballon de 50 ml (265 mg, 0,46 mmol, 1 éq), dilué dans le DMF anhydre sous argon à 0°C est ajouté le BnBr (0,063 ml, 0,49 mmol, 1,06 éq), suivi de NaH (22 mg, 0,54 mmol, 1,17 éq). Le mélange est agité à température ambiante durant 10h et suivi par CCM (Eluant AE/EP = 0,5/9,5). Le mélange est ensuite hydrolysé, la phase aqueuse est extraite à AE (4*10 ml). Les phases organiques combinées sont lavées à l'eau distillée (5*5 ml), puis à la saumure (2*10 ml), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées sur coton et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 0,3/9,7). Le produit **130cc** (260 mg, 0,39 mmol, 85%) est obtenu sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI^+) : calculée pour $\text{C}_{44}\text{H}_{51}\text{O}_4\text{Si}$ 671,3551; trouvée 671,3541

$[\alpha]_D = 2,0$ (c 2,81 - CH_2Cl_2)

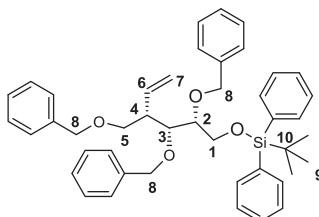
RMN ^1H du **130cc** (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 1,10$ (9H, s, H9), 2,87 (1H, m, H4), 3,63 (1H, dd, $^2J_{H5a-H5b} = 9,0\text{Hz}$, $^3J_{H5a-H4} = 3,9\text{Hz}$, H5a), 3,68 (1H, dd, $^2J_{H2-H1} = 5,7\text{Hz}$, $^3J_{H2-H3} = 3,3\text{Hz}$, H2), 3,73 (1H, dd, $^2J_{H5b-H5a} = 9,0\text{Hz}$, $^3J_{H5b-H4} = 5,4\text{Hz}$, H5b), 3,87 (2H, d, $^3J_{H1-H2} = 5,7\text{Hz}$, H1), 3,95 (1H, dd, $^3J_{H3-H4} = 8,1\text{Hz}$, $^3J_{H3-H2} = 3,0\text{Hz}$, H3), 4,42 (1H, d, $^2J_{H8a-H8b} = 11,7\text{Hz}$, H8a), 4,48 (2H, s, H8'), 4,58 (1H, d, $^2J_{H8b-H8a} = 11,7\text{Hz}$, H8b), 4,62 (1H, d, $^2J_{H8''a-H8''b} = 11,1\text{Hz}$, H8'a), 4,71 (1H, d, $^2J_{H8''b-H8''a} = 11,1\text{Hz}$, H8'b), 5,09 (2H, m, H7), 5,90 (1H, ddd, $^3J_{H6-H7a} = 17,3\text{Hz}$, $^3J_{H6-H7b} = 10,2\text{Hz}$, $^3J_{H6-H4} = 9,3\text{Hz}$, H6), 7,16-7,77 (25H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **130cc** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 19,28$ (C10), 27,00 (C9), 46,09 (C4), 63,07 (C1), 71,03 (C5), 72,95 (C8'), 73,02 (C8), 74,61 (C8''), 79,00 (C3), 80,29 (C2), 116,95 (C7), 127,45 (C-(p)-Ph), 127,47 (C-(p)-Ph), 127,49 (2*C-(o, m)-Ph), 127,80 (2*C-(o, m)-Ph + C-(p)-Ph), 127,83 (2*C-(o, m)-Ph), 127,99 (2*C-(o, m)-Ph), 128,10 (2*C-(o, m)-Ph), 128,25 (2*C-(o, m)-Ph), 128,26 (2*C-(o, m)-Ph), 128,36 (2*C-(o, m)-Ph), 129,77 (C-(p)-Ph), 129,83 (C-(p)-Ph), 133,45 (Cipso), 133,53 (Cipso), 135,72 (2*C-(o, m)-Ph), 135,75 (2*C-(o, m)-Ph), 138,30 (C6), 138,72 (Cipso), 138,89 (2*Cipso).

Synthèse du (((2R,3R,4S)-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-en-1-yl)oxy)(tert-butyl)diphenylsilane (**130dd**)



Le protocole précédent (Benzyl-2,2,2-trichloroacetimidate + qq gouttes de TfOH dans Et₂O anhydre) est appliqué sur la molécule **130d** pour obtenir le composé **130dd** (88%) après colonne chromatographique (Eluant DCM/EP = 2/8 puis AE/EP = 0,5/10) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₄₄H₅₁O₄Si 671,3551; trouvée 671,3541

[α]_D = 0,77 (c 2,99 - CH₂Cl₂)

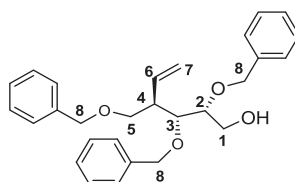
RMN ¹H du **130dd** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 0,98 (9H, s, H9), 2,58 (1H, m, H4), 3,26 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,0Hz, ³J_{H5a-H4} = 6,0Hz, H5a), 3,47 (1H, t, ²J_{H5b-H5a} = ³J_{H5b-H4} = 8,7Hz, H5b), 3,54 (1H, ddd, ³J_{H2-H1a} = 5,1Hz, ³J_{H2-H3} = 3,3Hz, ³J_{H2-H1b} = 3,3, H2), 3,68 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 11,1Hz, ³J_{H1a-H2} = 5,1Hz, H1a), 3,77 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 11,1Hz, ³J_{H1b-H2} = 3,3Hz, H1b), 3,95 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 7,2Hz, ³J_{H3-H2} = 3,3Hz, H3), 4,30 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,0Hz, H8a), 4,36 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,0Hz, H8b), 4,46 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,4Hz, H8'a), 4,47 (1H, d, ²J_{H8''a-H8''b} = 11,4Hz, H8''a), 4,58 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,4Hz, H8'b), 4,73 (1H, d, ²J_{H8''b-H8''a} = 11,4Hz, H8''b), 4,90 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 17,4Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,5Hz, H7a), 4,98 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 10,5Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,8Hz, H7b), 5,78 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,5Hz, ³J_{H6-H4} = 9,6Hz, H6), 6,89-7,68 (25H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **130dd** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 19,36 (C10), 26,98 (C9), 46,30 (C4), 63,39 (C1), 71,10 (C5), 72,97 (C8), 73,27 (C8'), 74,91 (C8''), 78,30 (C3), 82,64 (C2), 118,05 (C7), 127,40 (C-(p)-Ph), 127,46 (C-(p)-Ph), 127,55 (C-(p)-Ph), 127,72 (2*C-(o,m)-Ph), 127,77 (2*C-(o,m)-Ph), 127,83 (2*C-(o,m)-Ph), 127,88 (2*C-(o,m)-Ph), 127,97 (2*C-(o,m)-Ph), 128,30 (2*C-(o,m)-Ph), 128,33 (2*C-(o,m)-Ph), 128,41 (2*C-(o,m)-Ph), 129,73 (C-(p)-Ph), 129,81 (C-(p)-Ph), 133,52 (Cipso), 133,61 (Cipso), 135,82 (2*C-(o,m)-Ph), 135,84 (C6 + 2*C-(o,m)-Ph), 138,60 (Cipso), 139,07 (Cipso), 139,36 (Cipso).

Synthèse du (2R,3R,4R)-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-en-1-ol (**128c**)



Protocole 1 : Le composé **130cc** (260 mg, 0,39 mmol, 1,0 éq) est dilué dans du THF (5 ml), sous argon à température ambiante, puis est ajouté goutte-à-goutte du TBAF (410 µl, 0,41 mmol, 1,05 éq). Le mélange est contrôlé par CCM (Eluant AE/EP = 2/8). Une fois la réaction terminée, le solvant est évaporé et le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 1,5/8,5) afin d'obtenir le produit **128c** (153 mg, 0,35 mmol, 93%) sous forme d'huile incolore.

Protocole 2 : A une solution de **127c** (100 mg, 0,23 mmol, 1,0 éq) sous argon à -78°C dans 10 ml de DCM anhydre est ajouté le DIBALH (1,0 M, 0,92 mmol, 4,0 éq). Après 1h, le mélange est remonté à 0°C puis à température ambiante. Le mélange est suivi par CCM (Eluant AE/EP = 2/8) et deux produits sont identifiants en plus du réactif restant au sein du réacteur. Au bout de 20h, la réaction semble terminée car l'excès de réactif ne réagit pas. Le mélange est quenché par une solution de tartrate de sodium et potassium saturée puis filtré sur célite. La phase aqueuse est extraite à l'AE (3*5 ml). Les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées, concentrées et purifiées par colonne chromatographique (Eluant 1,5/8,5). Trois composés sont isolés sous forme d'huile incolore (réactif, 25 mg, 24% / 1-OBn **129c**, 25 mg, 24% / 2-OBn **128c**, 32 mg/ 32%). Les composés benzyloxys en position 1 et en position 2 sont identifiés après avoir été acétylés sur l'hydroxyle libre. Ce procédé permet de les identifier avec certitude.

Protocole 3 : Dans un ballon de 25 ml est dilué le composé **127c** (60 mg, 0,14 mmol, 1,0 éq) dans du THF anhydre (2 ml) puis est ajouté à 0°C sous argon et agitation le Bu₂BOTf (0,49 ml, 0,49 mmol, 3,5 éq) suivi du BH₃.NMe₃ (36 g, 0,49 mmol, 3,5 éq). Le mélange est hydrolysé avec H₂O puis la phase aqueuse est extraite à Et₂O (3*5 ml). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution de NaHCO₃ saturée, puis à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel est repris dans du THF anhydre en présence de NaOH et de peroxyde d'hydrogène. Le mélange est agité durant 1h, puis extrait à AE (3*5 ml), et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution de Na₂S₂O₃ (5 ml), puis à la saumure (10 ml). Elles sont ensuite séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées puis purifiées par colonne chromatographique pour obtenir un produit **hydroboré** (65%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₈H₃₂NaO₄ 455,0518; trouvée 455,0513

[α]_D = -2,4 (c 4,11 - CH₂Cl₂)

RMN ¹H du **128c** (CDCl₃, 400MHz)

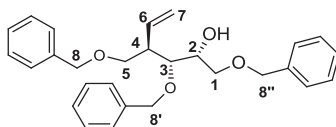
δ = 2,00 (1H, br, OH), 2,80 (1H, m, H4), 3,65 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 9,2 Hz, ³J_{H1a-H2} = 5,2Hz, H1a), 3,67-3,72 (3H, m, H1b + H3 + H5a), 3,73-3,79 (2H, m, H2 + H5b), 4,48 (2H, s, H8), 4,61 (2H, s, H8'), 4,61 (1H, d, ²J_{H8''a-H8''b} = 11,2Hz, H8''a), 4,68 (1H, d, ²J_{H8''b-H8''a} = 11,2Hz, H8b), 5,11 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 10,4Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,6Hz, H7), 5,13 (1H, ddd, ³J_{H7b-H6} = 17,2Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,6Hz, ⁴J_{H7b-H4} = 0,6Hz, H7b), 5,91 (1H, ddd, ³J_{H6-H7b} = 17,3Hz, ³J_{H6-H7a} = 10,3Hz, ³J_{H6-H4} = 8,9Hz, H6), 7,27-7,39 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **128c** (CDCl₃, 100MHz)

δ = 46,18 (C4), 62,11 (C5), 70,67 (C1), 72,92 (C8), 73,30 (C8'), 74,44 (C8''), 80,28 (C3), 80,37 (C2), 117,07 (C7), 127,71 (C-(p)-Ph), 127,76 (2*C-(o, m)-Ph), 127,84 (C-(p)-Ph), 127,86 (C-(p)-Ph), 128,09 (2*C-(o, m)-Ph), 128,20 (2*C-(o, m)-Ph), 128,50 (4*C-(o, m)-Ph), 128,55 (2*C-(o, m)-Ph), 137,92 (C6), 138,44 (Cipso), 138,57 (2*Cipso).

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₈H₃₂NaO₄ 455,0518; trouvée 455,0513

RMN ¹H du produit 1-OBn **129c** (CDCl₃, 300MHz)



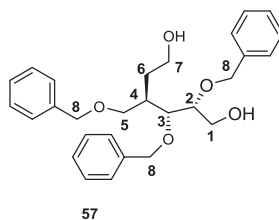
δ = 2,45 (1H, d, $^3J_{\text{OH-H2}} = 7,5\text{Hz}$, -OH), 2,78 (1H, m, H4), 3,46 (1H, dd, $^2J_{\text{H1a-H1b}} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H1a-H2}} = 6,3\text{Hz}$, H1a), 3,54 (1H, dd, $^2J_{\text{H1b-H1a}} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H1b-H2}} = 6,0\text{Hz}$, H1b), 3,61 (1H, $^2J_{\text{H5a-H5b}} = 9,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5a-H4}} = 4,5\text{Hz}$, H5a), 3,74 (1H, dd, $^2J_{\text{H5b-H5a}} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5b-H4}} = 5,1\text{Hz}$, H5b), 3,76 (1H, dd, $^3J_{\text{H3-H4}} = 8,1\text{Hz}$, $^3J_{\text{H3-H2}} = 2,1\text{Hz}$, H3), 3,93 (1H, m, H2), 4,46-4,53 (4H, m, H8a, H8 + H8'), 4,46 (1H, d, $^2J_{\text{H8''a-H8''b}} = 11,1\text{Hz}$, H8''a), 4,62 (1H, d, $^2J_{\text{H8''b-H8''a}} = 10,1\text{Hz}$, H8''b), 5,16 (1H, dd, $^3J_{\text{H7a-H6}} = 10,5\text{Hz}$, $^2J_{\text{H7a-H7b}} = 1,8\text{Hz}$, H7a), 5,22 (1H, ddd, $^3J_{\text{H7b-H6}} = 17,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H7b-H7a}} = 1,8\text{Hz}$, $^3J_{\text{H7b-H4}} = 0,9\text{Hz}$, H7b), 5,93 (1H, ddd, $^3J_{\text{H6-H7b}} = 17,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H7a}} = 10,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H4}} = 9,1\text{Hz}$, H6), 7,20-7,41 (15H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du produit **1-OBn 129c** (CDCl_3 , 75MHz)

δ = 46,70 (C4), 70,25 (C2), 70,66 (C5), 71,75 (C1), 73,27 (C8), 73,45 (C8'), 74,50 (C8''), 78,20 (C3), 117,72 (C7), 127, 68 (C-(p)-Ph), 127,75 (2*C-(p)-Ph), 127,85 (2*C-(o, m)-Ph), 128,02 (2*C-(o, m)-Ph), 128,08 (2*C-(o, m)-Ph), 128,47 (4*C-(o, m)-Ph), 128,53 (2*C-(o, m)-Ph), 137,44 (C6), 138,15 (Cipso), 138,37 (Cipso), 138,42 (Cipso).

MS (ESI^+) du produit **hydroboré**: $m/z = 451,3 [\text{M}+\text{H}]^+$, $473,3 [\text{M} + \text{Na}]^+$

RMN ^1H du produit **hydroboré** (CDCl_3 , 300MHz)

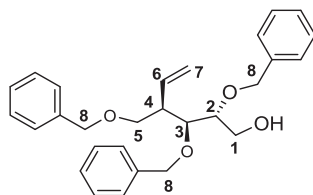


δ = 1,67 (2H, qd, $^3J_{\text{H6-H7}} = 6,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H4}} = 2,1\text{Hz}$, H6), 2,17 (1H, m, H4), 2,36 (1H, br, OH), 2,55 (1H, br, OH), 3,49 (1H, dd, $^2J_{\text{H5a-H5b}} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5a-H4}} = 6,0\text{Hz}$, H5a), 3,62 (2H, t, $^3J_{\text{H7-H6}} = 6,0\text{Hz}$, H7), 3,69 (1H, dd, $^2J_{\text{H5b-H5a}} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5b-H4}} = 5,4\text{Hz}$, H5b), 3,71-3,84 (4H, m, H1 + H2 + H3), 4,48 (2H, s, H8), 4,58 (1H, d, $^2J_{\text{H8'a-H8'b}} = 11,4\text{Hz}$, H8'a), 4,64 (1H, s, H8''), 4,78 (1H, d, $^2J_{\text{H8'b-H8'a}} = 11,4\text{Hz}$, H8'b), 7,24-7,38 (15H, m, Ph-H).

-RMN ^{13}C du produit **hydroboré** (CDCl_3 , 75MHz)

δ = 33,21 (C6), 37,89 (C4), 60,99 (C7), 61,88 (C1), 70,70 (C5), 72,93 (C8''), 73,45 (C8), 74,81 (C8'), 80,65 (C2), 81,23 (C3), 127,78 (C-(p)-Ph), 127,87 (2*C-(o, m)-Ph + C-(p)-Ph), 127,96 (2*C-(o, m)-Ph + C-(p)-Ph), 128,15 (2*C-(o, m)-Ph), 128,49 (2*C-(o, m)-Ph), 128,57 (2*C-(o, m)-Ph), 128,61 (2*C-(o, m)-Ph), 138,01 (Cipso), 138,34 (Cipso), 138,71 (Cipso).

Synthèse du (2R,3S,4R)-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-en-1-ol (**128a**)



Le composé **130aa** est désilylé dans des conditions TBAF dans le THF déjà énoncé pour le composé **128c**. L'alcool primaire **128a** (93%) est obtenu sous forme d'huile incolore après colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 1,5/8,5).

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₈H₃₂NaO₄ 455,0518; trouvée 455,0513

[α]_D = -5,6 (c 2,36 - CH₂Cl₂)

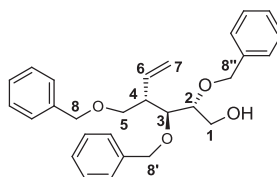
RMN ¹H du **128a** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,99 (1H, br, OH), 2,89 (1H, m, H4), 3,45 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,0Hz, ³J_{H5a-H4} = 6,0Hz, H5a), 3,53 (1H, ptd, ³J_{H2-H3} = 7,8Hz, ³J_{H2-H1a} = ³J_{H2-H1b} = 3,3Hz, H2), 3,60 (1H, t, ²J_{H5b-H5a} = ³J_{H5b-H4} = 9,0Hz, H5b), 3,77 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 12,0Hz, ³J_{H1a-H2} = 3,0Hz, H1a), 3,90 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 12,0Hz, ³J_{H1b-H2} = 3,6Hz, H1b), 3,99 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 7,8Hz, ³J_{H3-H4} = 2,4Hz, H3), 4,45 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,0Hz, H8a), 4,52 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,0Hz, H8b), 4,55 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,4Hz, H8'a), 4,59 (1H, d, ²J_{H8''a-H8''b} = 11,4Hz, H8''a), 4,62 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,4Hz, H8'b), 4,73 (1H, d, ²J_{H8''b-H8''a} = 11,4Hz, H8''b), 5,11 (1H, ddd, ³J_{H7a-H6} = 17,1Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,8Hz, ⁴J_{H7a-H4} = 0,6Hz, H7a), 5,17 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 10,5Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,8Hz, H7b), 5,87 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,5Hz, ³J_{H6-H4} = 9,6Hz, H6), 7,21-7,41 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **128a** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 46,30 (C4), 60,50 (C1), 70,98 (C5), 71,93 (C8'), 73,09 (C8), 74,71 (C8''), 77,29 (C3), 79,90 (C2), 118,66 (C7), 127,09 (C-(p)-Ph), 127,75 (2*C-(o,p,m)-Ph), 127,88 (2*C-(o,p,m)-Ph), 127,94 (2*C-(o,p,m)-Ph), 127,99 (2*C-(o,p,m)-Ph), 128,47 (2*C-(o,p,m)-Ph), 128,49 (2*C-(o,p,m)-Ph), 128,62 (2*C-(o,p,m)-Ph), 128,68 (2*C-(o,p,m)-Ph), 135,59 (C6), 138,22 (Cipso), 138,31 (Cipso), 138,61 (Cipso).

Synthèse du (2R,3S,4S)-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-en-1-ol (**128b**)



Les trois mêmes protocoles qui ont été appliqué sur le composé **130cc** et **127c** sont également appliqué sur **130bb** (désilylation 94%) et **127b** (1-OBn, 36% / 2-OBn, 16%). Le produit **128b** est purifié par colonne chromatographique (AEEP = 1,5/8,5) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₈H₃₂NaO₄ 455,0518; trouvée 455,0513

[α]_D = 5,4 (c 4,05 - CH₂Cl₂)

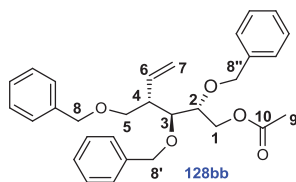
RMN ¹H de 2-OBn **128b** (CDCl₃, 400MHz)

δ = 2,01 (1H, br, OH), 2,65 (1H, m, H4), 3,58 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,2Hz, ³J_{H5a-H4} = 4,4Hz, H5a), 3,64 (1H, m, H2), 3,70 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,2Hz, ³J_{H5b-H4} = 5,6Hz, H5b), 3,81 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 12,0Hz, ³J_{H1a-H2} = 4,0Hz, H1a), 3,85 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 12,0Hz, ³J_{H1b-H2} = 4,8Hz, H1b), 3,91 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 7,2Hz, ³J_{H3-H2} = 4,4Hz, H3), 4,47 (2H, m, H8), 4,57 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,2Hz, H8'a), 4,58 (2H, s, H8''), 4,79 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,2Hz, H8'b), 5,15 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 10,0Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,6Hz, H7a), 5,17 (1H, ddd, ³J_{H7b-H6} = 17,2Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,6Hz, ⁴J_{H7b-H4} = 0,8Hz, H7b), 5,87 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,2Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,4Hz, ³J_{H6-H4} = 8,9Hz, H6), 7,25-7,38 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C de 2-OBn **128b** (CDCl₃, 100MHz)

δ = 46,80 (C4), 60,89 (C1), 70,69 (C5), 71,70 (C8''), 73,29 (C8), 74,65 (C8'), 79,52 (C3), 80,26 (C2), 117,59 (C7), 127,68 (C-(p)-Ph), 127,81 (2*C-(o, m)-Ph), 127,85 (C-(p)-Ph), 127,92 (C-(p)-Ph), 127,95 (2*C-(o, m)-Ph), 128,11 (2*C-(o, m)-Ph), 128,47 (2*C-(o, m)-Ph), 128,53 (2*C-(o, m)-Ph), 128,61 (2*C-(o, m)-Ph), 137,43 (C6), 138,27 (Cipso), 138,40 (Cipso), 138,54 (Cipso).

RMN ^1H du produit 2-OBn **128bb** (CDCl_3 , 300MHz)

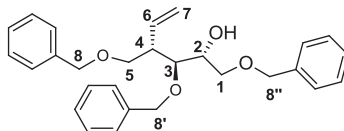


$\delta = 2,62$ (3H, s, H9), $2,67$ (1H, m, H4), $3,57$ (1H, dd, $^2J_{\text{H5a-H5b}} = 9,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5a-H4}} = 4,5\text{Hz}$, H5a), $3,68$ (1H, dd, $^2J_{\text{H5b-H5a}} = 9,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5b-H4}} = 6,0\text{Hz}$, H5b), $3,81$ (2H, m, H3 + H2), $4,21$ (1H, dd, $^2J_{\text{H1a-H1b}} = 12,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H1a-H2}} = 6,0\text{Hz}$, H1a), $4,46$ (2H, s, H8), $4,48$ (1H, dd, $^2J_{\text{H1b-H1a}} = 12,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H1b-H2}} = 2,7\text{Hz}$, H1b), $4,55$ (1H, d, $^2J_{\text{H8a-H8b}} = 11,7\text{Hz}$, H8a), $4,56$ (1H, d, $^2J_{\text{H8''a-H8''b}} = 11,1\text{Hz}$, H8''a), $4,61$ (1H, $^2J_{\text{H8b-H8a}} = 11,7\text{Hz}$, H8b), $4,74$ (1H, d, $^2J_{\text{H8''b-H8''a}} = 11,1\text{Hz}$, H8''b), $5,14$ (1H, dd, $^3J_{\text{H7a-H6}} = 10,2\text{Hz}$, $^2J_{\text{H7a-H7b}} = 1,5\text{Hz}$, H7a), $5,18$ (1H, ddd, $^3J_{\text{H7b-H6}} = 17,1\text{Hz}$, $^2J_{\text{H7b-H7a}} = 1,5\text{Hz}$, $^4J_{\text{H7b-H4}} = 0,9\text{Hz}$, H7b), $5,85$ (1H, ddd, $^3J_{\text{H6-H7b}} = 17,1\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H7a}} = 10,2\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H4}} = 8,7\text{Hz}$, H6), $7,22$ - $7,38$ (15H, m, Ph-H).

HRMS (ESI^+) : calculée pour $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{NaO}_4$ 455,0518; trouvée 455,0513

$[\alpha]_D = 9,2$ (c 4,35 - CH_2Cl_2)

RMN ^1H du produit 1-OBn **129b** (CDCl_3 , 400MHz)

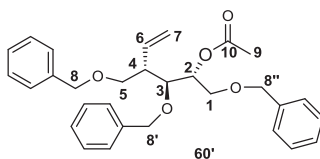


$\delta = 2,73$ (1H, m, H4), $2,95$ (1H, br, OH), $3,57$ - $3,66$ (3H, m, H1a + H5), $3,72$ (1H, dd, $^2J_{\text{H5b-H5a}} = 9,6\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5b-H4}} = 6,0\text{Hz}$, H1b), $3,72$ (1H, m, H3), $3,95$ (1H, m, H2), $4,44$ - $4,60$ (6H, m, H8), $5,14$ (2H, m, H7), $5,90$ (1H, ddd, $^3J_{\text{H6-H7a}} = 17,1\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H7b}} = 10,6\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H4}} = 8,8\text{Hz}$, H6), $7,20$ - $7,39$ (15H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du produit 1-OBn **129b** (CDCl_3 , 100MHz)

$\delta = 45,97$ (C4), $70,37$ (C1), $70,91$ (C5), $71,50$ (C2), $73,35$ (C8), $73,49$ (C8'), $74,11$ (C8''), $80,48$ (C3), $117,22$ (C7), $127,72$ (C-(p)-Ph), $127,76$ (C-(p)-Ph), $127,79$ (2*C-(o, m)-Ph), $127,87$ (C-(p)-Ph), $127,93$ (2*C-(o, m)-Ph), $128,01$ (2*C-(o, m)-Ph), $128,45$ (2*C-(o, m)-Ph), $128,53$ (2*C-(o, m)-Ph), $128,55$ (2*C-(o, m)-Ph), $137,39$ (C6), $138,20$ (Cipso), $138,23$ (Cipso), $138,63$ (Cipso).

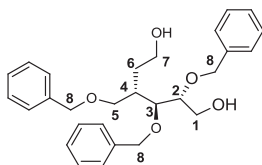
RMN ^1H du produit 1-OBn **129bb** (CDCl_3 , 300MHz)



$\delta = 2,04$ (3H, s, H9), $2,53$ (1H, m, H4), $3,53$ (1H, dd, $^2J_{\text{H5a-H5b}} = 9,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5a-H4}} = 3,9\text{Hz}$, H5a), $3,66$ (1H, dd, $^2J_{\text{H5b-H5a}} = 9,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5b-H4}} = 5,7\text{Hz}$, H5b), $3,71$ (1H, dd, $^2J_{\text{H1a-H1b}} = 11,1\text{Hz}$, $^3J_{\text{H1a-H2}} = 3,9\text{Hz}$, H1a), $3,75$ (1H, dd, $^2J_{\text{H1b-H1a}} = 11,1\text{Hz}$, $^3J_{\text{H1b-H2}} = 6,3\text{Hz}$, H1b), $3,85$ (1H, dd, $^3J_{\text{H3-H4}} = 8,1\text{Hz}$, $^3J_{\text{H3-H2}} = 3,9\text{Hz}$, H3), $4,44$ (1H, d, $^2J_{\text{H8a-H8b}} = 12,3\text{Hz}$, H8a), $4,46$ - $4,56$ (4H, m, H8b + H8'a + 2*H8''), $4,65$ (1H, d, $^2J_{\text{H8''b-H8''a}} = 11,1\text{Hz}$, H8''b), $5,15$ (2H, m, H7), $5,27$ (1H, pdt, $^3J_{\text{H2-H1b}} = 6,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H2-H1a}} = 3J_{\text{H2-H3}} = 4,0\text{Hz}$, H2), $5,91$ (1H, ddd, $^3J_{\text{H7a-H6}} = 17,1\text{Hz}$, $^3J_{\text{H7b-H6}} = 10,2\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H4}} = 9,0\text{Hz}$, H7), $7,18$ - $7,37$ (15H, m, Ph-H).

MS (ESI^+) du produit **hydroboré** : $m/z = 473,3$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$

RMN ^1H du produit **hydroboré** (CDCl_3 , 300MHz)



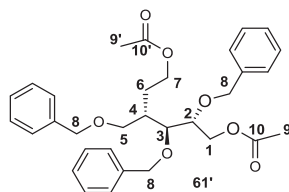
δ = 1,66-1,81 (2H, m, H6), 2,22 (3H, br, H4 + 2*OH), 3,50 (1H, dd, $^2J_{H5a-H5b}$ = 9,6Hz, $^3J_{H5a-H2}$ = 7,2Hz, H5a), 3,62 (1H, dd, $^2J_{H5b-H5a}$ = 9,6Hz, $^3J_{H5b-H4}$ = 3,9Hz, H5b), 3,62 (1H, m, H2), 3,66 (2H, m, H7), 3,77 (1H, dd, $^3J_{H3-H4}$ = 6,6Hz, $^3J_{H3-H2}$ = 3,9Hz, H3), 3,80 (1H, dd, $^2J_{H1a-H1b}$ = 9,0Hz, $^3J_{H1a-H2}$ = 3,6Hz, H1a), 3,84 (1H, dd, $^2J_{H1b-H1a}$ = 9,0Hz, $^3J_{H1b-H2}$ = 3,9Hz, H1b), 4,45 (2H, s, H8), 4,52 (1H, d, $^2J_{H8'a-H8'b}$ = 11,4Hz, H8'a), 4,59 (1H, d, $^2J_{H8'b-H8'a}$ = 11,1Hz, H8'b), 4,60 (1H, d, $^2J_{H8''a-H8''b}$ = 11,4Hz, H8''a), 4,8 (1H, $^2J_{H8''b-H8''a}$ = 11,1Hz, H8''b), 7,25-7,38 (15H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du produit **hydroboré** (CDCl_3 , 300MHz)

δ = 33,37 (C6), 39,15 (C4), 60,70 (C1), 61,60 (C7), 71,48 (C5), 71,77 (C8'), 73,35 (C8), 73,98 (C8''), 79,29 (C2), 80,03 (C3), 127,81 (C-(p)-Ph), 127,88 (2*C-(o, m)-Ph), 127,95 (2*C-(o, m)-Ph + C-(p)-Ph), 127,96 (2*C-(o, m)-Ph + C-(p)-Ph), 128,47 (2*C-(o, m)-Ph), 128,50 (2*C-(o, m)-Ph), 128,55 (2*C-(o, m)-Ph), 135,18 (Cipso), 135,46 (Cipso), 135,58 (Cipso).

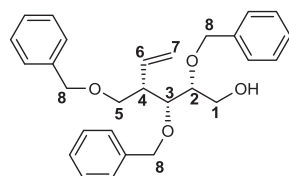
MS (ESI^+) du produit **hydroboré acétylé** : m/z = 557,3 $[\text{M} + \text{Na}]^+$

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz)



δ = 1,77 (2H, m, H6), 2,00 (3H, s, H9), 2,04 (3H, s, H9'), 2,16 (1H, m, H4), 3,50 (1H, dd, $^2J_{H5a-H5b}$ = 9,2Hz, $^3J_{H5a-H4}$ = 5,6Hz, H5a), 3,59 (1H, dd, $^2J_{H5b-H5a}$ = 9,2Hz, $^3J_{H5b-H4}$ = 4,8Hz, H5b), 3,66 (2H, m, H7a), 3,74 (1H, dd, $^3J_{H3-H4}$ = 5,6Hz, $^3J_{H3-H2}$ = 4,8Hz, H3), 3,80 (1H, m, H2), 4,13 (1H, m, H7b), 4,18 (1H, dd, $^2J_{H1a-H1b}$ = 12,0Hz, $^3J_{H1a-H2}$ = 5,6Hz, H1a), 4,41-4,47 (2H, m, H8), 4,48-4,73 (5H, m, H1b + H8' + H8''), 7,24-7,37 (15H, m, Ph-H).

Synthèse du (2R,3R,4S)-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-en-1-ol (**128d**)



Le composé **130dd** est désilylé en condition TBAF dans le THF anhydre pour donner après purification par colonne (AE/EP = 1,5/8,5) l'alcool primaire **128d** (97%).

HRMS (ESI^+) : calculée pour $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{NaO}_4$ 455,0518; trouvée 455,0513

$[\alpha]_D$ = 2,0 (c 3,70 - CH_2Cl_2)

RMN ^1H du **128d** (CDCl_3 , 300MHz)

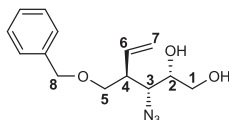
δ = 1,93 (1H, br, OH), 2,65 (1H, m, H4), 3,39 (1H, dd, $^2J_{H5a-H5b}$ = 9,3Hz, $^3J_{H5a-H4}$ = 5,7Hz, H5a), 3,56-3,69 (3H, m, H1a + H2 + H5b), 3,78 (1H, dd, $^2J_{H1b-H1a}$ = 11,1Hz, $^3J_{H1b-H2}$ = 3,0Hz, H1b), 3,95 (1H, dd, 3J = 7,5Hz, 3J = 2,7Hz, H3), 4,42 (1H, d, $^2J_{H8a-H8b}$ = 11,7Hz, H8a), 4,49 (1H, d, $^2J_{H8b-H8a}$ = 12,0Hz, H8b), 4,59 (1H, d, $^2J_{H8'a-H8'b}$ = 11,4Hz, H8'a), 4,60 (1H, d, $^2J_{H8''a-H8''b}$ = 11,4Hz, H8''a), 4,74

(1H, d, $^2J_{H8''b-H8''a} = 11,4\text{Hz}$, H8''b), 4,82 (1H, d, $^2J_{H8'b-H8'a} = 11,4\text{Hz}$, H8'b), 5,17 (2H, m, H7), 5,91 (1H, m, H6), 7,18-7,39 (15H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **128d** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 46,12$ (C4), 61,76 (C1), 70,94 (C5), 73,00 (C8), 73,59 (C8''), 72,88 (C8'), 78,44 (C3), 82,06 (C2), 118,61 (C7), 127,62 (C-(p)-Ph), 127,71 (C-(p)-Ph), 127,83 (4*-C-(o,m)-Ph), 127,90 (C-(p)-Ph), 128,02 (2*-C-(o,m)-Ph), 128,43 (2*-C-(o,m)-Ph), 128,48 (2*-C-(o,m)-Ph), 128,61 (2*-C-(o,m)-Ph), 135,13 (C6), 138,41 (Cipso), 138,52 (Cipso), 139,01 (Cipso).

Synthèse du (2S,3R,4S)-3-azido-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-ene-1,2-diol (**130e**)



Dans un ballon de 50 ml est dilué le composé **115** (0,26 g, 0,73 mmol, 1,0 éq) dans une solution de TFA 90% (2,75 ml) à 0°C. Le mélange est remonté à RT pour 5h puis dilué dans 5 ml de H_2O distillée. La phase aqueuse est extraite à CHCl_3 (3*5 ml) et les phases organiques sont lavées avec une solution de NaHCO_3 saturée (5 ml), puis avec une solution de saumure (5 ml), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées sur coton et concentrées. Le résidu est repris dans 3 ml de MeOH puis à RT sous agitation est ajouté MeONa (40 mg, 0,7 mmol, 1,0 éq) pour une durée de 3h. Le MeOH est ensuite évaporé puis le résidu liquide est partitionné entre H_2O (5 ml) et DCM (5 ml). La phase aqueuse est extraite avec DCM (3*5 ml) et les phases organiques combinées sont lavées à la saumure (10 ml), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées. Le produit **130e** (0,17 g, 0,61 mmol, 84%) est obtenu sous forme d'huile incolore à l'aide d'une colonne chromatographique (AE/EP = 4/6).

HRMS (ESI^+) : calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_3$ 300,1319; trouvée 300,1313

$[\alpha]_D = -12,4$ (c 5,77 - CH_2Cl_2)

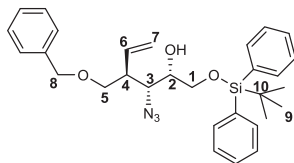
RMN ^1H du **130e** (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 2,75$ (2H, br, 2*OH), 2,75 (1H, m, H4), 3,52 (1H, dd, $^3J_{H3-H4} = 8,1\text{Hz}$, $^3J_{H3-H2} = 2,7\text{Hz}$, H3), 3,60-3,72 (3H, m, H1a + H5), 3,74 (1H, dd, $^2J_{H1b-H1a} = 10,8\text{Hz}$, $^3J_{H1b-H2} = 7,2\text{Hz}$, H1b), 3,87 (1H, ddd, $^3J = 7,2\text{Hz}$, $^3J = 4,8\text{Hz}$, $^3J = 2,7\text{Hz}$, H2), 4,50 (1H, d, $^2J_{H8a-H8b} = 11,7\text{Hz}$, H8a), 4,55 (1H, d, $^2J_{H8b-H8a} = 11,7\text{Hz}$, H8b), 5,20 (1H, dd, $^3J_{H7a-H6} = 10,2\text{Hz}$, $^2J_{H7a-H7b} = 1,5\text{Hz}$, H7a), 5,25 (1H, ddd, $^3J_{H7b-H6} = 17,1\text{Hz}$, $^2J_{H7b-H7a} = 1,5\text{Hz}$, $^4J_{H7b-H4} = 0,6\text{Hz}$, H7b), 5,87 (1H, ddd, $^3J_{H6-H7b} = 17,1\text{Hz}$, $^3J_{H6-H7a} = 10,2\text{Hz}$, $^3J_{H6-H4} = 9,0\text{Hz}$, H6), 7,27-7,40 (5H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **130e** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 46,07$ (C4), 64,08 (C3), 64,83 (C1), 70,65 (C5), 72,09 (C2), 73,48 (C8), 118,53 (C7), 127,89 (2*-C-(o,m)-Ph + C-(p)-Ph), 128,54 (2*-C-(o,m)-Ph), 136,42 (C6), 137,86 (Cipso).

Synthèse du (2S,3R,4S)-3-azido-4-((benzyloxy)methyl)-1-((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)hex-5-en-2-ol
(**130ee**)



Le composé **130ee** est silylé à l'aide du protocole appliqué précédemment sur le composé **130a**. Le produit **130ee** (91%) est obtenu par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 0,5/10).

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₃₀H₃₇N₃NaO₃Si 538,1743; trouvée 538,1739

[α]_D = -11,9 (c 1,94 - CH₂Cl₂)

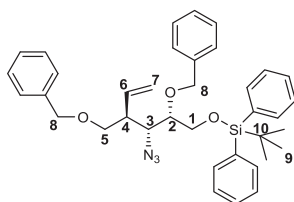
RMN ¹H du **130ee** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,06 (9H, s, 9H), 2,41 (1H, br, OH), 2,74 (1H, m, H4), 3,63 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 4,2Hz, H5a), 3,66-3,74 (3H, m, H1a + H3 + H5b), 3,78 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 9,9Hz, ³J_{H1b-H2} = 6,6Hz, H1b), 3,90 (1H, m, H2), 4,50 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 11,7Hz, H8a), 4,55 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 11,7Hz, H8b), 5,24 (2H, m, H7), 5,86 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,3Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,5Hz, ³J_{H6-H4} = 9,0Hz, H6), 7,22-7,77 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **130ee** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 19,34 (C10), 26,97 (C9), 45,89 (C4), 63,40 (C3), 65,28 (C1), 70,94 (C5), 71,73 (C2), 73,40 (C8), 118,35 (C7), 127,74 (2*C-(o,m)-Ph), 127,76 (C-(p)-Ph), 127,86 (C-(p)-Ph), 127,96 (2*C-(o,m)-Ph + C-(p)-Ph), 128,51 (2*C-(o,m)-Ph), 130,02 (2*C-(o,m)-Ph), 133,09 (Cipso), 133,12 (Cipso), 135,67 (2*C-(o,m)-Ph), 135,68 (2*C-(o,m)-Ph), 136,70 (C6), 138,13 (Cipso).

Synthèse du (((2S,3R,4S)-3-azido-2-((benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-en-1-yl)oxy)(tert-butyl)diphenylsilane (**130eee**)



Le composé **130eee** (87%) est obtenu par benzylation en milieu acide du composé **130ee** et purifié par colonne chromatographique (Eluant DCM/EP = 2/8 puis AE/EP = 0,5/10).

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₃₇H₄₃N₃NaO₃Si 628,2966; trouvée 628,2953

[α]_D = -6,1 (c 2,81 - CH₂Cl₂)

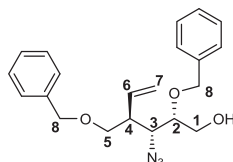
RMN ¹H du **130eee** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,00 (9H, s, 9H), 2,76 (1H, m, H4), 3,56 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 3,6Hz, H5a), 3,62 (1H, m, H2), 3,67 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,0Hz, ³J_{H5b-H4} = 4,8Hz, H5b), 3,70 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 6,3Hz, ³J_{H3-H4} = 2,7Hz, H3), 3,78 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 10,2Hz, ³J_{H1a-H2} = 6,6Hz, H1a), 3,82 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 10,2Hz, ³J_{H1b-H2} = 6,0Hz, H1b), 4,28 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 11,7Hz, H8a), 4,44 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 11,7Hz, H8b), 4,46 (2H, m, H8'), 4,99 (1H, ddd, ³J_{H7a-H6} = 17,1Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,5Hz, ⁴J_{H7a-H4} = 0,6Hz, H7a), 5,08 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 10,5Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,5Hz, H7b), 5,75 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,1Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,5Hz, ³J_{H6-H4} = 9,3Hz, H6), 7,12-7,69 (20H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **130eee** (CDCl_3 , 75MHz)

δ = 19,28 (C10), 26,95 (C9), 45,09 (C4), 62,66 (C3), 62,89 (C1), 71,46 (C5), 72,71 (C8), 73,29 (C8'), 79,32 (C2), 118,13 (C7), 127,55 (2*C-(o,m)-Ph), 127,59 (2*C-(o,m)-Ph), 127,64 (C-(p)-Ph), 127,84 (C-(p)-Ph), 127,91 (4*C-(o,m)-Ph), 128,39 (2*C-(o,m)-Ph), 128,42 (2*C-(o,m)-Ph), 129,93 (2*C-(p)-Ph), 133,36 (Cipso), 133,41 (Cipso), 135,71 (2*C-(o,m)-Ph), 135,74 (2*C-(o,m)-Ph), 137,32 (C6), 138,39 (Cipso), 138,48 (Cipso).

Synthèse du (2S,3R,4S)-3-azido-2-((benzyloxy)methyl)hex-5-en-1-ol (**128e**)



Le composé **128e** (80%) est obtenu par désilylation de **130eee**. **128e** est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 1,5/8,5).

HRMS (ESI^+) : calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_3$ 390,1788; trouvée 390,1786

$[\alpha]_D = -1,9$ (c 3,54 - CH_2Cl_2)

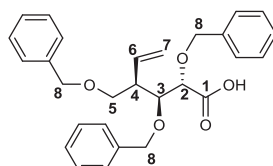
RMN ^1H du **128e** (CDCl_3 , 400MHz)

δ = 1,83 (1H, br, OH), 2,81 (1H, m, H4), 3,59 (1H, dd, $^3J_{\text{H}3-\text{H}4} = 7,6\text{Hz}$, $^3J_{\text{H}3-\text{H}2} = 2,8\text{Hz}$, H3), 3,61 (1H, dd, $^2J_{\text{H}5\text{a}-\text{H}5\text{b}} = 9,2\text{Hz}$, $^3J_{\text{H}5\text{a}-\text{H}4} = 5,6\text{Hz}$, H5a), 3,64 (1H, dd, $^2J_{\text{H}5\text{b}-\text{H}5\text{a}} = 9,2\text{Hz}$, $^3J_{\text{H}5\text{b}-\text{H}4} = 5,2\text{Hz}$, H5b), 3,76-3,82 (3H, m, H1 + H2), 4,49 (1H, d, $^2J_{\text{H}8\text{a}-\text{H}8\text{b}} = 12,0\text{Hz}$, H8a), 4,53 (1H, d, $^2J_{\text{H}8\text{b}-\text{H}8\text{a}} = 12,0\text{Hz}$, H8b), 4,62 (1H, d, $^2J_{\text{H}8'\text{a}-\text{H}8'\text{b}} = 11,6\text{Hz}$, H8'a), 4,87 (1H, d, $^2J_{\text{H}8'\text{b}-\text{H}8'\text{a}} = 11,6\text{Hz}$, H8'b), 5,12 (1H, ddd, $^3J_{\text{H}7\text{a}-\text{H}6} = 17,6\text{Hz}$, $^2J_{\text{H}7\text{a}-\text{H}7\text{b}} = 1,6\text{Hz}$, $^4J_{\text{H}7\text{a}-\text{H}6} = 0,6\text{Hz}$, H7a), 5,17 (1H, dd, $^3J_{\text{H}7\text{b}-\text{H}6} = 10,4\text{Hz}$, $^2J_{\text{H}7\text{b}-\text{H}7\text{a}} = 1,6\text{Hz}$, H7b), 5,83 (1H, ddd, $^3J_{\text{H}6-\text{H}7\text{a}} = 17,6\text{Hz}$, $^3J_{\text{H}6-\text{H}7\text{b}} = 10,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H}6-\text{H}4} = 8,8\text{Hz}$, H6), 7,25-7,39 (10H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **128e** (CDCl_3 , 100MHz)

δ = 44,86 (C4), 62,32 (C1), 64,44 (C3), 70,85 (C5), 73,10 (C8'), 73,47 (C8), 80,11 (C2), 118,22 (C7), 127,77 (2*C-(o,m)-Ph), 127,80 (C-(p)-Ph), 127,87 (2*C-(o,m)-Ph), 128,00 (C-(p)-Ph), 128,53 (2*C-(o,m)-Ph), 128,64 (2*C-(o,m)-Ph), 136,99 (C6), 138,17 (Cipso), 138,21 (Cipso).

Synthèse du (2S,3S,4R)-2,3-bis((benzyloxy)methyl)hex-5-enoic acid (**145a**)



Dans un ballon de 50 ml est dilué à 0°C le composé **128a** (0,75 g, 1,75 mmol, 1,0 éq) dans un mélange $\text{MeCN} / \text{H}_2\text{O} = 1/1$ (20 ml) puis sont ajoutés le TEMPO (0,21 g, 1,30 mmol, 0,75 éq) et le BAIB (1,7 g, 5,2 mmol, 3,0 éq). Le mélange est ensuite agité durant 5h à RT. Le mélange est dilué à l'aide de 15 ml d'une solution de HCl 0,1N. La phase aqueuse est extraite à AE (3*15 ml) et les phases organiques combinées sont lavées à la saumure puis séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées pour donner une masse m = 1,8 g de brut réactionnel. L'ensemble des phases aqueuses sont concentrées et spotées sur

silice pour confirmer l'absence de produits attendus. Le brut réactionnel est purifié par colonne (Eluant AE/EP = 1/9 puis AE/EP = 2/8) pour obtenir le composé **145a** (0,55 g, 1,23 mmol, 71%) sous forme d'une huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₈H₃₀NaO₅ 469,0354; trouvée 469,0354

[α]_D = -15,7 (c 1,68 - CH₂Cl₂)

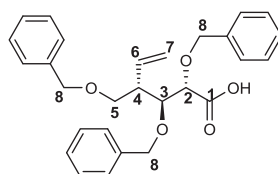
RMN ¹H du **145a** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 2,83 (1H, m, H4), 3,46 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,6Hz, ³J_{H5a-H4} = 5,4Hz, H5a), 3,54 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,6Hz, ³J_{H5b-H4} = 8,1Hz, H5b), 4,08-4,14 (2H, m, H2 + H3), 4,40 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,0Hz, H8a), 4,46 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,0Hz, H8b), 4,49 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,7Hz, H8'a), 4,51 (1H, d, ²J_{H8''a-H8''b} = 11,1Hz, H8''a), 4,64 (1H, d, ²J_{H8''b-H8''a} = 11,1Hz, H8''b), 4,67 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,7Hz, H8'b), 5,06 (1H, ddd, ³J_{H7a-H6} = 17,4Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,8Hz, ³J_{H7a-H4} = 0,6Hz, H7), 5,12 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 10,5Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,8Hz, H7b), 5,81 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,5Hz, ³J_{H6-H4} = 9,3Hz, H6), 7,17-7,41 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **145a** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 46,15 (C4), 70,47 (C5), 72,87 (C8'), 73,10 (C8), 74,88 (C8''), 79,03 (C2 ou C3), 79,17 (C2 ou C3), 118,90 (C7), 127,81 (C-(p)-Ph), 127,85 (C-(p)-Ph), 127,92 (2*C-(o,m)-Ph), 128,07 (2*C-(o,m)-Ph), 128,24 (C-(p)-Ph), 128,37 (2*C-(o,m)-Ph), 128,43 (2*C-(o,m)-Ph), 128,52 (2*C-(o,m)-Ph), 128,60 (2*C-(o,m)-Ph), 134,86 (C6), 136,92 (Cipso), 137,95 (Cipso), 138,11 (Cipso), 174,74 (C1).

Synthèse du (2S,3S,4S)-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-enoic acid (**145b**)



Même protocole que précédemment appliqué sur le composé **128b** afin d'obtenir l'acide carboxylique **145b** (64%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₈H₃₀NaO₅ 469,0354; trouvée 469,0354

[α]_D = -3,0 (c 5,08 - CH₂Cl₂)

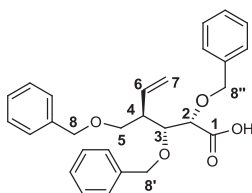
RMN ¹H du **145b** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 2,84 (1H, m, H4), 3,55 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,0Hz, ³J_{H5a-H4} = 3,0Hz, H5a), 3,71 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,0Hz, ³J_{H5b-H4} = 5,1Hz, H5b), 4,01 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 9,0Hz, ³J_{H3-H2} = 2,4Hz, H3), 4,31 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 2,4Hz, H2), 4,42 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,0Hz, H8a), 4,48 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,0Hz, H8b), 4,50 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,4Hz, H8'a), 4,55 (1H, d, ²J_{H8''a-H8''b} = 11,1Hz, H8''a), 4,77 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,4Hz, H8'b), 4,81 (1H, d, ²J_{H8''b-H8''a} = 11,1Hz, H8''b), 5,14 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 10,5Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,8Hz, H7a), 5,25 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 17,1Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,8Hz, H7b), 5,83 (1H, ddd, ³J_{H6-H7b} = 17,1Hz, ³J_{H6-H7a} = 10,5Hz, ³J_{H6-H4} = 9,0Hz, H6), 7,19-7,39 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **145b** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 46,36 (C4), 70,47 (C5), 72,88 (C8'), 73,20 (C8), 74,21 (C8''), 79,85 (C2), 80,25 (C3), 118,99 (C7), 127,60 (C-(p)-Ph), 127,72 (2*C-(o,m)-Ph), 127,77 (C-(p)-Ph), 128,12 (2*C-(o,m)-Ph + C-(p)-Ph), 128,23 (2*C-(o,m)-Ph), 128,39 (2*C-(o,m)-Ph), 128,40 (2*C-(o,m)-Ph), 128,57 (2*C-(o,m)-Ph), 136,51 (C6), 137,11 (Cipso), 138,05 (Cipso), 138,48 (Cipso), 174,44 (C1).

Synthèse du (2S,3R,4R)-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-enoic acid (**145c**)



Même protocole que précédemment appliqué sur le composé **128c** afin d'obtenir l'acide carboxylique **145c** (68%) sous forme d'huile incolore

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₈H₃₀NaO₅ 469,0354; trouvée 469,0354

[α]_D = 2,6 (c 2,80 - CH₂Cl₂)

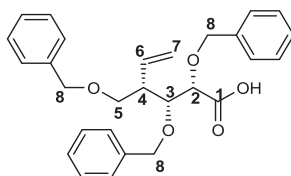
RMN ¹H du **145c** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 2,84 (1H, m, H4), 3,56 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,0Hz, ³J_{H5a-H4} = 4,2Hz, H5a), 3,72 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,0Hz, ³J_{H5b-H4} = 4,5Hz, H5b), 4,08 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 8,4Hz, ³J_{H3-H2} = 2,4Hz, H3), 4,16 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 2,4Hz, H2), 4,40 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 11,4Hz, H8a), 4,47 (2H, s, H8'), 4,52 (1H, d, ²J_{H8''a-H8''b} = 10,8Hz, H8''a), 4,59 (1H, d, ²J_{H8''b-H8''a} = 10,8Hz, H8''b), 4,67 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 11,4Hz, H8b), 5,05 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 17,4Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,5Hz, H7a), 5,11 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 10,2Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,5Hz, H7b), 5,87 (1H, ptd, ³J_{H6-H7a} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7b} = ³J_{H6-H4} = 10,2Hz, H6), 7,16-7,42 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **145c** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 46,27 (C4), 70,47 (C5), 73,39 (C8'), 73,80 (C8), 74,80 (C8''), 79,28 (C2), 79,89 (C3), 118,42 (C7), 127,84 (2*C-(o, m)-Ph + C-(p)-Ph), 127,93 (C-(p)-Ph), 128,41 (2*C-(o, m)-Ph), 128,43 (C-(p)-Ph), 128,47 (2*C-(o, m)-Ph), 128,54 (2*C-(o, m)-Ph), 128,62 (2*C-(o, m)-Ph), 128,69 (2*C-(o, m)-Ph), 136,62 (Cipso), 136,67 (C6), 137,77 (Cipso), 138,06 (Cipso), 173,94 (C1).

Synthèse du (2S,3R,4S)-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-enoic acid (**145d**)



Le protocole d'oxydation est reproduit sur le composé **128d** pour donner **145d** (62%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₈H₃₀NaO₅ 469,0354; trouvée 469,0354

[α]_D = 2,6 (c 1,68 - CH₂Cl₂)

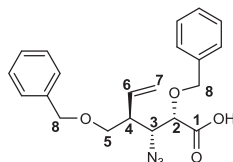
RMN ¹H du **145d** (CDCl₃, 400MHz)

δ = 2,75 (1H, m, H4), 3,26 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,6Hz, ³J_{H5a-H4} = 5,6Hz, H5a), 3,42 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,6Hz, ³J_{H5b-H4} = 7,2Hz, H5b), 3,99 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 9,6Hz, ³J_{H3-H2} = 4,8Hz, H3), 4,01 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 4,8Hz, H2), 4,33 (2H, s, H8), 4,36 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,6Hz, H8'a), 4,48 (1H, d, ²J_{H8''a-H8''b} = 10,8Hz, H8''a), 4,55 (1H, d, ²J_{H8''b-H8''a} = 10,8Hz, H8''b), 4,57 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,6Hz, H8'b), 5,11 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 10,4Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,6Hz, H7a), 5,15 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 17,2Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,6Hz, ⁴J_{H7b-H4} = 0,8Hz, H7b), 5,76 (1H, ddd, ³J_{H6-H7b} = 17,2Hz, ³J_{H6-H7a} = 10,4Hz, ³J_{H6-H4} = 8,8Hz, H6), 7,12-7,32 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **145d** (CDCl₃, 100MHz)

δ = 45,75 (C4), 70,30 (C5), 73,18 (C8), 73,73 (C8'), 74,87 (C8''), 79,05 (C2 ou C3), 79,26 (C2 ou C3), 119,06 (C7), 127,87 (C-(p)-Ph), 128,01 (2*C-(o,m)-Ph + C-(p)-Ph), 128,36 (2*C-(o,m)-Ph), 128,44 (C-(p)-Ph), 128,48 (2*C-(o,m)-Ph), 128,55 (2*C-(o,m)-Ph), 128,60 (2*C-(o,m)-Ph), 128,70 (2*C-(o,m)-Ph), 135,04 (C6), 136,58 (Cipso), 137,79 (Cipso), 138,12 (Cipso), 173,24 (C1).

Synthèse du (2S,3R,4S)-3-azido-2-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-enoic acid (**145e**)



Le protocole d'oxydation est reproduit sur le composé **128e** pour donner **145e** (81%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₁H₂₃N₃NaO₄ 404,1581; trouvée 404,1575

$[\alpha]_D = -13,1$ (c 5,25 - CH₂Cl₂)

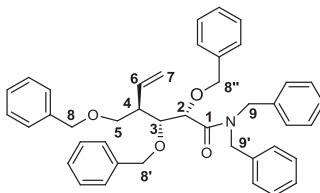
RMN ¹H du **145e** (CDCl₃, 400MHz)

δ = 2,82 (1H, m, H4), 3,59 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,2Hz, ³J_{H5a-H4} = 4,0Hz, H5a), 3,71 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,2Hz, ³J_{H5b-H4} = 4,4Hz, H5b), 3,83 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 9,6Hz, ³J_{H3-H2} = 2,4Hz, H3), 4,22 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 2,4Hz, H2), 4,40 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 11,2Hz, H8a), 4,48 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,6Hz, H8'a), 4,55 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,6Hz, H8'b), 4,81 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 11,2Hz, H8b), 5,06 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 17,2Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,6Hz, H7a), 5,15 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 10,4Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,6Hz, H7b), 5,83 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,2Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,4Hz, ³J_{H6-H4} = 9,6Hz, H7), 7,25-7,42 (10H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **145e** (CDCl₃, 100MHz)

δ = 45,09 (C4), 63,60 (C3), 70,78 (C5), 73,54 (C8'), 73,58 (C8), 78,61 (C2), 119,22 (C7), 127,90 (2*C-(o,m)-Ph), 127,93 (C-(p)-Ph), 128,20 (2*C-(o,m)-Ph), 128,31 (C-(p)-Ph), 128,57 (2*C-(o,m)-Ph), 128,68 (2*C-(o,m)-Ph), 135,95 (C6), 136,83 (Cipso), 137,85 (Cipso), 173,85 (C1).

Synthèse du (2S,3R,4R)-N,N-dibenzyl-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-enamide (**147c**)



Dans un ballon de 50 ml est chargé de l'HOBt (0,116 g, 0,86 mmol, 1,3 éq), puis coévaporé deux fois au toluène. Ensuite est ajouté le composé **145c** (295 mg, 0,66 mmol, 1,0 éq) dilué dans 7 ml de DMF anhydre. Le milieu est refroidi à 0°C sous argon avant d'ajouter l'EDCI (253 mg, 1,32 mmol, 2,0 éq). La dibenzylamine (250 µl, 1,32 mmol, 2,0 éq) est ensuite ajoutée à l'aide d'une seringue puis le mélange est remonté à température ambiante pendant 16h. Il est suivi par CCM (Eluant AE/EP = 2/8). Quand la réaction semble terminée le DMF est évaporé puis le résidu est repris à AE, lavé à la saumure, séché sur Na₂SO₄, puis filtré et concentré. Le brut réactionnel est purifié par colonne

chromatographique (Eluant AE/EP = 1,5/8,5) afin d'obtenir le composé **147c** (282 mg, 0,45 mmol, 68%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₄₂H₄₃NNaO₄ 648,3084; trouvée 648,3075

[α]_D = -3,4 (c 2,46 - CH₂Cl₂)

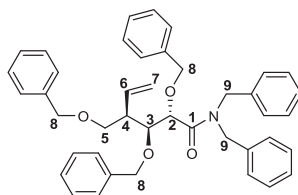
RMN ¹H du **147c** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 2,77 (1H, m, H4), 3,61 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 5,7Hz, H5a), 3,64 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,3Hz, ³J_{H5b-H4} = 5,7Hz, H5b), 4,09 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 6,3Hz, ³J_{H3-H2} = 5,1Hz, H3), 4,36-4,47 (4H, m, 2H8 + H9a + H9'a), 4,54 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,4Hz, H8'a), 4,56-4,67 (5H, m, H2 + H8'b + 2H8'' + H9b), 4,73 (1H, d, ²J_{H9b-H9a} = 10,8Hz, H9'b), 5,00 (1H, ddd, ³J_{H7a-H6} = 17,2Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,5Hz, ⁴J_{H7a-H4} = 0,6Hz, H7a), 5,03 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 10,4Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,5Hz, H7b), 5,85 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,2Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,4Hz, ³J_{H6-H4} = 8,8Hz, H6), 7,03-7,55 (25H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **147c** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 45,95 (C4), 48,56 (C9), 49,27 (C9'), 70,35 (C5), 73,14 (C8''), 73,20 (C8), 74,57 (C8'), 79,73 (C2), 81,13 (C3), 117,49 (C7), 126,80-129,32 (25*C-(m, o, p)-Ph), 136,80 (Cipso), 137,16 (Cipso), 137,47 (C6), 137,70 (Cipso), 138,45 (Cipso), 138,61 (Cipso), 171,32 (C1).

Synthèse du (2S,3S,4R)-N,N-dibenzyl-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-enamide (**147a**)



Le protocole d'amidation est aussi appliqué sur le composé **145a** pour donner l'amide **147a** (91%) sous forme visqueuse d'huile jaune.

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₄₂H₄₃NNaO₄ 648,3084; trouvée 648,3075

[α]_D = -10,1 (c 1,83 - CH₂Cl₂)

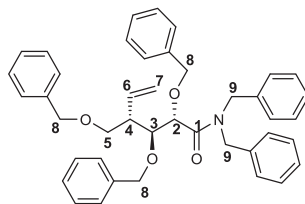
RMN ¹H du **147a** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 2,82 (1H, m, H4), 3,33 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 6,6Hz, H5a), 3,46 (1H, pt, ²J_{H5b-H5a} = ³J_{H5b-H4} = 9,0Hz, H5b), 4,02 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 11,4Hz, H8a), 4,12 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 9,3Hz, ³J_{H3-H2} = 1,8Hz, H3), 4,20-4,54 (9H, m, H2 + 5H8 + 3H9), 4,73 (1H, d, ²J_{H9b-H9a} = 14,4Hz, H9b), 4,97 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 17,4Hz, ²J_{H7a-H7b} = 2,1Hz, H7a), 5,09 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 10,2Hz, ²J_{H7b-H7a} = 2,1Hz, H7b), 5,81 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,2 Hz, ³J_{H6-H4} = 9,9Hz, H6), 7,12 – 7,49 (25H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **147a** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 46,32 (C4), 43,32 (C9), 49,54 (C9'), 70,53 (C5), 71,25 (C8), 72,90 (C8'), 74,70 (C8''), 75,30 (C2), 79,27 (C3), 119,35 (C7), 127,19 (2*C-(o,m)-Ph), 127,42 (C-(p)-Ph), 127,57 (2*C-(o,m)-Ph), 127,63 (C-(p)-Ph), 127,68 (C-(p)-Ph), 127,70 (C-(p)-Ph), 127,83 (C-(p)-Ph + 2*C-(o,m)-Ph), 128,09 (2*C-(o,m)-Ph), 128,26 (2*C-(o,m)-Ph), 128,41 (2*C-(o,m)-Ph), 128,43 (2*C-(o,m)-Ph), 128,67 (2*C-(o,m)-Ph), 128,85 (2*C-(o,m)-Ph), 129,30 (2*C-(o,m)-Ph), 134,90 (C6), 136,86 (Cipso), 137,12 (Cipso), 137,81 (Cipso), 138,34 (Cipso), 138,60 (Cipso), 172,01 (C1).

Synthèse du (2S,3S,4S)-N,N-dibenzyl-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-enamide
(147b)



Une nouvelle fois le protocole d'amidation est appliqué au composé **145b** pour obtenir l'amide **147b** (81%) sous forme d'huile incolore d'une grande pureté.

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₄₂H₄₃NNaO₄ 648,3084; trouvée 648,3075

[α]_D = -10,7 (c 3,15 - CH₂Cl₂)

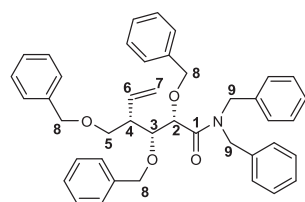
RMN ¹H du **147b** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 3,06 (1H, m, H4), 3,63 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 6,3Hz, H5a), 3,78 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,3Hz, ³J_{H5b-H4} = 6,9Hz, H5b), 4,13 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 8,7Hz, ³J_{H3-H2} = 2,7Hz, H3), 4,23 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 11,4Hz, H8a), 4,34-4,44 (3H, m, 2H8' + H9a), 4,50-4,62 (5H, m, H8b + 2H8'' + 2H9'), 4,71 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 8,7Hz, H2), 4,81 (1H, d, ²J_{H9b-H9a} = 14,4Hz, H9b), 5,18 (1H, ³J_{H7a-H6} = 10,8Hz, ²J_{H7a-H7b} = ⁴J_{H7a-H4} = 1,8Hz, H7a), 5,23 (1H, ptd, ³J_{H7b-H6} = 17,4Hz, ²J_{H7b-H7a} = ⁴J_{H7b-H4} = 1,5Hz, H7b), 5,92 (1H, ddd, ³J_{H6-H7b} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7a} = 10,5Hz, ³J_{H6-H4} = 8,1Hz, H6), 7,12-7,47 (25H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **147b** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 45,08 (C4), 48,86 (C9), 49,43 (C9'), 70,02 (C5), 71,53 (C8), 73,18 (C8'), 74,27 (C8''), 76,10 (C2), 81,95 (C3), 117,12 (C7), 127,13 (2*C-(p)-Ph), 127,49 (2*C-(o,m)-Ph), 127,54 (C-(p)-Ph), 127,58 (C-(p)-Ph), 127,68 (2*C-(o,m)-Ph), 127,71 (2*C-(o,m)-Ph), 127,75 (C-(p)-Ph), 128,01 (2*C-(o,m)-Ph), 128,29 (2*C-(o,m)-Ph), 128,33 (2*C-(o,m)-Ph), 128,36 (2*C-(o,m)-Ph), 128,58 (2*C-(o,m)-Ph), 128,80 (2*C-(o,m)-Ph), 129,06 (2*C-(o,m)-Ph), 136,83 (Cipso), 137,16 (Cipso), 137,47 (C6), 137,74 (Cipso), 138,39 (2*Cipso), 171,93 (C1).

Synthèse du (2S,3R,4S)-N,N-dibenzyl-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-enamide
(147d)



Le composé **145d** est transformé en amide dibenzylé selon le protocole ci-dessus pour former le composé **147d** (71%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₄₂H₄₃NNaO₄ 648,3084; trouvée 648,3075

[α]_D = -7,2 (c 3,42 - CH₂Cl₂)

RMN ¹H du **147d** (CDCl₃, 400MHz)

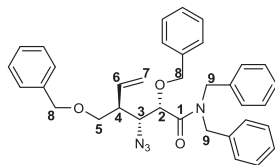
δ = 2,69 (1H, m, H4), 3,34 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,2Hz, ³J_{H5a-H4} = 6,0Hz, H5a), 3,51 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,2Hz, ³J_{H5b-H4} = 8,0Hz, H5b), 4,30 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 8,0Hz, ³J_{H3-H2} = 2,8Hz, H3), 4,35 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,0Hz, H8a), 4,41 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,0Hz, H8b), 4,42 (1H, d, ²J_{H9a-H9b} = 15,3Hz, H9a),

4,47-4,61 (5H, m, H2 + 2H8' + H8''a + H9'a), 4,66 (1H, d, $^2J_{H9'b-H9'a} = 15,3\text{Hz}$, H9'b), 4,77 (1H, d, $^2J_{H9b-H9a} = 15,3\text{Hz}$, H9b), 4,78 (1H, d, $^2J_{H8''b-H8''a} = 11,1\text{Hz}$, H8''b), 5,05 (1H, dd, $^3J_{H7a-H6} = 17,6\text{Hz}$, $^2J_{H7a-H7b} = 1,6\text{Hz}$, H7a), 5,14 (1H, dd, $^3J_{H7b-H6} = 10,5\text{Hz}$, $^2J_{H7b-H7a} = 1,6\text{Hz}$, H7b), 5,89 (1H, ddd, $^3J_{H6-H7a} = 17,4\text{Hz}$, $^3J_{H6-H7b} = 10,5\text{Hz}$, $^3J_{H6-H4} = 9,0\text{Hz}$, H6), 6,96-7,41 (25H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **147d** (CDCl_3 , 100MHz)

$\delta = 45,73$ (C4), 48,11 (C9), 49,52 (C9'), 70,73 (C5), 72,83 (C8), 73,04 (C8'), 75,01 (C8''), 78,96 (C3), 81,59 (C2), 119,03 (C7), 127,23 (2*C-(o,m)-Ph), 127,52 (C-(p)-Ph), 127,63 (C-(p)-Ph), 127,69 (2*C-(p)-Ph), 127,76 (C-(p)-Ph), 127,84 (2*C-(o,m)-Ph), 127,89 (2*C-(o,m)-Ph), 127,94 (2*C-(o,m)-Ph), 128,30 (2*C-(o,m)-Ph), 128,38 (2*C-(o,m)-Ph), 128,44 (2*C-(o,m)-Ph), 128,70 (2*C-(o,m)-Ph), 128,92 (2*C-(o,m)-Ph), 128,98 (2*C-(o,m)-Ph), 135,18 (C6), 136,63 (Cipso), 137,17 (Cipso), 137,78 (Cipso), 138,46 (Cipso), 138,85 (Cipso), 170,45 (C1).

Synthèse du (2S,3R,4S)-3-azido-N,N-dibenzyl-2-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-enamide (**147e**)



Le composé **145e** est lui aussi transformé en amide dibenzylé selon le protocole ci-dessus pour former le composé **147e** (52%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI^+) : calculée pour $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{NaO}_3$ 583,2680; trouvée 583,2684

$[\alpha]_D = 19,2$ (c 4,02 - CH_2Cl_2)

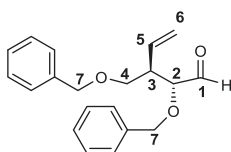
RMN ^1H du **147e** (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 2,76$ (1H, m, H4), 3,57 (1H, dd, $^2J_{H5a-H5b} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{H5a-H4} = 5,1\text{Hz}$, H5a), 3,63 (1H, dd, $^2J_{H5b-H5a} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{H5b-H4} = 4,8\text{Hz}$, H5b), 3,84 (1H, dd, $^3J_{H3-H4} = 7,2\text{Hz}$, $^3J_{H3-H2} = 4,5\text{Hz}$, H3), 4,28 (1H, d, $^2J_{H8a-H8b} = 11,4\text{Hz}$, H8a), 4,34-4,52 (5H, m, 2H8 + 3H9), 4,64 (1H, d, $^3J_{H2-H3} = 4,5\text{Hz}$, H2), 4,66 (1H, d, $^2J_{H8b-H8a} = 10,8\text{Hz}$, H8b), 4,94 (1H, d, $^2J_{H9'b-H9'a} = 14,1\text{Hz}$, H9'b), 4,98 (1H, ddd, $^3J_{H7a-H6} = 17,1\text{Hz}$, $^2J_{H7a-H7b} = 1,5\text{Hz}$, $^4J_{H7a-H4} = 0,6\text{Hz}$, H7a), 5,07 (1H, dd, $^3J_{H7b-H6} = 10,5\text{Hz}$, $^2J_{H7b-H7a} = 1,5\text{Hz}$, H7b), 5,76 (1H, ddd, $^3J_{H6-H7a} = 17,1\text{Hz}$, $^3J_{H6-H7b} = 10,5\text{Hz}$, $^3J_{H6-H4} = 8,7\text{Hz}$, H6), 7,05-7,41 (20H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **147e** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 44,95$ (C4), 48,63 (C9'), 49,17 (C9), 64,10 (C3), 70,53 (C5), 72,16 (C8), 73,44 (C8'), 77,37 (C2), 118,67 (C7), 126,79 (2*C-(p)-Ph), 127,75 (C-(p)-Ph), 127,78 (2*C-(o,m)-Ph), 127,90 (2*C-(o,m)-Ph), 127,93 (C-(p)-Ph), 128,14 (2*C-(o,m)-Ph), 128,43 (2*C-(o,m)-Ph), 128,46 (2*C-(o,m)-Ph), 128,67 (2*C-(o,m)-Ph), 128,82 (2*C-(o,m)-Ph), 129,03 (2*C-(o,m)-Ph), 136,14 (C6), 136,47 (Cipso), 137,08 (Cipso), 137,29 (Cipso), 138,08 (Cipso), 170,25 (C1).

Synthèse du (2R,3R)-2-(benzyloxy)-3-((benzyloxy)methyl)pent-4-enal (**148c**)



Le composé **112c** (0,58 g, 1,69 mmol, 1,0 éq) est dilué dans 6 ml MeOH puis est ajouté sous agitation NaIO₄ (0,9 g, 4,22 mmol, 2,5 éq) dilué dans 6 ml d'eau distillée. Le mélange est laissé sous agitation durant une heure à température ambiante. La réaction est contrôlée par CCM (Eluant AE/EP = 1/9). Le MeOH est évaporé et le résidu humide est partitionné dans de H₂O/AE. La phase aqueuse est extraite à AE (3*5 ml). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées pour donner le composé **148c** (0,51 g, 1,69 mmol, 97%) sous forme d'huile incolore.

MS (ESI⁺): m/z = 333,2 [M + Na]⁺

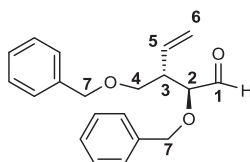
RMN ¹H du **148c** (CDCl₃, 400MHz)

δ = 2,96 (1H, m, H3), 3,53 (1H, dd, ²J_{H4a-H4b} = 9,2Hz, ³J_{H4a-H3} = 5,1Hz, H4a), 3,70 (1H, pt, ²J_{H4b-H4a} = ³J_{H4b-H3} = 9,2Hz, H4b), 3,85 (1H, dd, ³J_{H2-H3} = 4,2Hz, ³J_{H2-H1} = 1,8Hz, H2), 4,47 (2H, s, H7), 4,54 (1H, d, ²J_{H7'a-H7'b} = 11,6Hz, H7'a), 4,73 (1H, d, ²J_{H7'b-H7'a} = 11,6Hz, H7'b), 5,15 (1H, dd, ³J_{H6a-H5} = 10,4Hz, ²J_{H6a-H6b} = 1,2Hz, H6a), 5,17 (1H, dt, ³J_{H6b-H5} = 17,2Hz, ²J_{H6b-H6a} = 1,2Hz, H6b), 5,81 (1H, ddd, ³J_{H5-H6b} = 17,4Hz, ³J_{H5-H6a} = 10,4Hz, ³J_{H5-H3} = 8,4Hz, H5), 7,23-7,40 (10H, m, Ph-H), 9,68 (1H, d, ³J_{H1-H2} = 2,0Hz, H1).

RMN ¹³C du **148c** (CDCl₃, 100MHz)

δ = 47,02 (C3), 68,89 (C4), 73,14 (C7), 73,37 (C7'), 84,13 (C2), 118,22 (C6), 127,68 (2*C-(o, m)-Ph), 127,70 (C-(p)-Ph), 128,09 (2*C-(o, m)-Ph), 128,14 (C-(p)-Ph), 128,49 (2*C-(o, m)-Ph), 128,59 (2*C-(o, m)-Ph), 134,85 (C5), 137,49 (Cipso), 138,15 (Cipso), 203,45 (C1).

Synthèse du (2S,3S)-2-(benzyloxy)-3-((benzyloxy)methyl)pent-4-enal (**148b**)



Le protocole précédent de coupure oxydante par NaIO₄ est appliqué à l'identique sur le composé **112b**. Le composé **148b** (95%) est obtenu sous forme d'huile incolore après traitement et extraction. La RMN du produit montre que l'aldéhyde est en mélange avec l'hydrate correspondant.

MS (ESI⁺): m/z = 333,2 [M + Na]⁺, 349,3 [M+K]⁺, 365,2 [M+MeOH+Na]⁺.

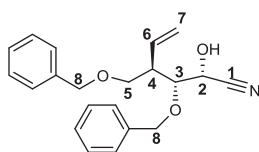
RMN ¹H du **148b** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 2,98 (1H, m, H3), 3,55 (1H, dd, ²J_{H4a-H4b} = 9,3Hz, ³J_{H4a-H3} = 5,1Hz, H4a), 3,73 (1H, pt, ²J_{H4b-H4a} = ³J_{H4b-H3} = 9,3Hz, H4b), 3,88 (1H, dd, ³J_{H2-H3} = 4,2Hz, ³J_{H2-H1} = 1,8Hz, H2), 4,50 (2H, s, H7), 4,56 (1H, d, ²J_{H7'a-H7'b} = 11,7Hz, H7'a), 4,76 (1H, d, ²J_{H7'b-H7'a} = 11,7Hz, H7'b), 5,17 (1H, ddd, ³J_{H6a-H5} = 10,2Hz, ²J_{H6a-H6b} = 1,2Hz, ⁴J_{H6a-H3} = 0,6Hz, H6a), 5,20 (1H, dt, ³J_{H6b-H5} = 17,4Hz, ²J_{H6b-H6a} = 1,2Hz, H6b), 5,84 (1H, ddd, ³J_{H5-H6b} = 17,4Hz, ³J_{H5-H6a} = 10,2Hz, ³J_{H5-H3} = 8,1Hz, H5), 7,26-7,42 (10H, m, Ph-H), 9,71 (1H, d, ³J_{H1-H2} = 1,8Hz, H1).

RMN ¹³C du **148b** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 46,93 (C3), 68,86 (C4), 73,09 (C7), 73,30 (C7'), 84,09 (C2), 118,12 (C6), 127,62 (2*C-(o, m)-Ph + C-(p)-Ph), 128,02 (2*C-(o, m)-Ph), 128,07 (C-(p)-Ph), 128,42 (2*C-(o, m)-Ph), 128,53 (2*C-(o, m)-Ph), 134,83 (C5), 137,46 (Cipso), 138,12 (Cipso), 203,27 (C1).

Synthèse du (2R,3R,4R)-3-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)-2-hydroxyhex-5-enenitrile (**151c**)



Dans un ballon de 25 ml est chargé le composé **148c** (39 mg, 0,13 mmol, 1,0 éq) dans 3 ml de DCM anhydre. Le ballon est placé sous argon à 0°C puis le $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (162 mg, 0,63 mmol, 5,0 éq) est ajouté suivi, à l'aide d'une seringue, par le TMSCN (20 μl , 0,15 mmol, 1,2 éq). Le mélange est agité durant plusieurs heures à 0°C. Le suivi de réaction se fait par CCM (Eluant AE/EP = 1/9). Comme le réactif ne disparaît pas totalement, le mélange est tout de même hydrolysé à l'aide de 3 ml de tampon phosphate à pH = 7 puis la phase organique est décantée, séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée. Une RMN du brut réactionnel montre la présence d'un mélange entre le réactif de départ et les deux cyanohydrines attendues. Le brut réactionnel est analysé par RMN ^1H (Rendement estimé environ **45%** en « syn » addition) avant d'être purifié par colonne chromatographique pour obtenir 3 fractions différentes (réactif, 7 mg, 18% / **151c**, 12 mg, 29% / mélange **151c-151c'**, 8 mg, 19%). La cyanohydrine de configuration « syn » est obtenue sous forme d'huile incolore et analysée par RMN complète.

HRMS (ESI^+): calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NNaO}_3$ 360,1570; trouvée 360,1578

RMN ^1H du **151c** (CDCl_3 , 400MHz)

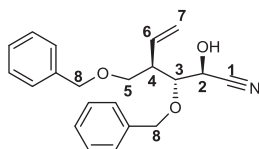
δ = 2,68 (1H, m, H4), 3,36 (1H, d, $^3J_{\text{OH-H2}} = 10,8\text{Hz}$, OH), 3,59 (1H, dd, $^2J_{\text{H5a-H5b}} = 9,2\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5a-H4}} = 4,4\text{Hz}$, H5a), 3,73 (1H, dd, $^2J_{\text{H5b-H5a}} = 9,2\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5b-H4}} = 4,0\text{Hz}$, H5b), 3,93 (1H, dd, $^3J_{\text{H3-H4}} = 8,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H3-H2}} = 2,4\text{Hz}$, H3), 4,48 (1H, d, $^2J_{\text{H8a-H8b}} = 11,6\text{Hz}$, H8a), 4,54 (1H, d, $^2J_{\text{H8b-H8a}} = 11,6\text{Hz}$, H8b), 4,56 (1H, dd, $^3J_{\text{H2-OH}} = 10,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H2-H3}} = 2,0\text{Hz}$, H2), 4,68 (1H, d, $^2J_{\text{H8'a-H8'b}} = 10,8\text{Hz}$, H8'a), 4,87 (1H, d, $^2J_{\text{H8'b-H8'a}} = 10,8\text{Hz}$, H8b), 5,23 (1H, dd, $^3J_{\text{H7a-H6}} = 10,4\text{Hz}$, $^2J_{\text{H7a-H7b}} = 1,6\text{Hz}$, H7a), 5,25 (1H, ddd, $^3J_{\text{H7b-H6}} = 17,2\text{Hz}$, $^2J_{\text{H7b-H7a}} = 1,6\text{Hz}$, $^4J_{\text{H7b-H4}} = 0,8\text{Hz}$, H7b), 5,89 (1H, ddd, $^3J_{\text{H6-H7b}} = 17,2\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H7a}} = 10,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H4}} = 9,6\text{Hz}$, H6), 7,27-7,40 (10H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **151c** (CDCl_3 , 100MHz)

δ = 46,26 (C4), 61,67 (C2), 69,69 (C5), 73,46 (C8), 75,22 (C8'), 79,04 (C3), 119,60 (C7), 119,71 (C1), 127,95 (2*C-(o, m)-Ph), 127,99 (C-(p)-Ph), 128,44 (C-(p)-Ph), 128,49 (2*C-(o, m)-Ph), 128,62 (2*C-(o, m)-Ph), 128,71 (2*C-(o, m)-Ph), 135,54 (C6), 137,16 (Cipso), 137,83 (Cipso).

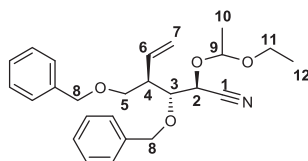
HRMS (ESI^+) du composé **151c** calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NNaO}_3$ 360,1570; trouvée 360,1578

RMN ^1H de la cyanohydrine **151c'** (CDCl_3 , 300MHz)



δ = 2,83 (1H, m, H4), 3,63 (1H, dd, $^2J_{\text{H5a-H5b}} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5a-H4}} = 3,6\text{Hz}$, H5a), 3,72 (1H, dd, $^2J_{\text{H5b-H5a}} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5b-H4}} = 6,9\text{Hz}$, H5b), 3,83 (1H, pt, $^3J_{\text{H3-H4}} = ^3J_{\text{H3-H2}} = 5,4\text{Hz}$, H3), 4,01 (1H, d, $^3J_{\text{OH-H2}} = 9,3\text{Hz}$, OH), 4,54 (1H, d, $^2J_{\text{H8a-H8b}} = 11,7\text{Hz}$, H8a), 4,58 (1H, dd, $^3J_{\text{H2-OH}} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H2-H3}} = 5,1\text{Hz}$, H2), 4,60 (1H, d, $^2J_{\text{H8b-H8a}} = 11,7\text{Hz}$, H8b), 4,64 (1H, d, $^2J_{\text{H8'a-H8'b}} = 11,4\text{Hz}$, H8a), 4,69 (1H, d, $^2J_{\text{H8'b-H8'a}} = 11,4\text{Hz}$, H8b), 5,15-5,30 (2H, m, H7), 5,86 (1H, m, H6), 7,27-7,40 (10H, m, Ph-H).

Synthèse du (2S,3R,4R)-3-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)-2-(1-ethoxyethoxy)hex-5-enenitrile (**152c**)



Dans un ballon de 5 ml est chargé le composé **151c** (11 mg, 0,033 mmol, 1,0 éq) sous argon et dilué dans 0,2 ml de DCM anhydre. Sous agitation est ajouté le PPTS (4,1 mg, 0,016 mmol, 0,5 éq) suivi de l'éther de vinyléthyle (160 µl, 1,06 mmol, excès) goutte-à-goutte à l'aide d'une micro seringue. Le mélange est suivi par CCM (Eluant AE/EP = 1/9). Après 1h, la réaction semble terminée et le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 0,5/9,5) afin d'obtenir le composé **152c** (10 mg, 0,024 mmol, 74%) sous forme de mélange diastéréoisomérique du fait du carbone asymétrique en position 9.

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₂₅H₃₁NNaO₄ 432,2145; trouvée 432,2147

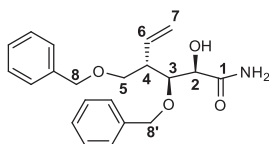
RMN ¹H du **152c** (CDCl₃, 400MHz)

δ = 1,14 + 1,20 (3H, t, ³J_{H12-H11} = 7,2Hz, H12), 1,33 + 1,34 (2H, d, ³J_{H10-H9} = 5,6Hz, H10), 2,87 (1H, m, H4), 3,46 + 3,56 (1H, dq, ²J_{H11a-H11b} = 9,6Hz, ³J_{H11a-H12} = 7,2Hz, H11a), 3,63 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,2Hz, ³J_{H5a-H4} = 4,4Hz, H5a), 3,65 + 3,67 (1H, m, H11b), 3,69 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,2Hz, ³J_{H5b-H4} = 6,4Hz, H5b), 3,87 (1H, t, ³J_{H3-H2} = ³J_{H3-H4} = 5,6Hz, H3), 4,47 + 4,48 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,0Hz, H8a), 4,52 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,0Hz, H8'b), 4,57 + 4,78 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 5,6Hz, H2), 4,61 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,2Hz, H8'a), 4,78 + 4,92 (1H, q, ³J_{H9-H10} = 5,6Hz, H9), 4,87 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,2Hz, H8'b), 5,15 + 5,16 (1H, d, ³J_{H7a-H6} = 10,4Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,6Hz, H7a), 5,19 (2H, m, H7b), 5,81 (1H, m, H6), 7,24-7,38 (10H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **152c** (CDCl₃, 100MHz)

δ = 15,00 + 15,18 (C12), 19,69 + 19,82 (C10), 45,91 + 45,96 (C4), 60,88 + 61,93 (C11), 65,16 + 67,16 (C2), 69,81 + 69,85 (C5), 73,27 + 73,29 (C8), 75,31 + 75,47 (C8'), 79,98 + 80,47 (C3), 99,33 + 101,72 (C9), 118,17 + 118,76 (C1), 118,27 + 118,37 (C7), 127,65 + 127,69 (2*C-(o, m)-Ph), 127,70 + 127,73 (C-(p)-Ph), 127,94 + 127,96 (C-(p)-Ph), 128,07 + 128,14 (2*C-(o, m)-Ph), 128,47 + 128,49 (2*C-(o, m)-Ph), 128,50 + 128,52 (2*C-(o, m)-Ph), 136,95 + 136,12 (C6), 137,91 + 137,95 (Cipso), 138,27 + 138,31 (Cipso).

Synthèse du (2R,3S,4S)-3-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)-2-hydroxyhex-5-enamide (**148bb**)



Le composé **148b** (75 mg, 0,24 mmol, 1,0 éq) est dilué dans 5 ml de DCM anhydre dans un ballon de 50 ml sous argon à 0°C puis est ajouté le MgBr₂.OEt₂ (309 mg, 1,2 mmol, 5,0 éq) suivi du TMSCN (36 µl, 0,29 mmol, 1,2 éq). Après 2h à 0°C, le réactif semble avoir disparu en CCM (Eluant AE/EP = 1/9), le mélange est quenché par ajout de TFA (10 éq) en plusieurs portions à 0°C suivi par de l'eau distillée (2 ml). Ensuite la phase aqueuse est extraite au DCM (3*5 ml) puis les phases organiques

combinées sont lavées à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel (115 mg) est analysé par RMN confirmant la présence d'un produit issu de l'aldéhyde. Purification par colonne (Eluant AE/EP = 2/8 → 5/5) afin d'obtenir une huile incolore d'un produit de type amide non attendu (65 mg, 0,2 mmol, 75%). Le produit obtenu est de configuration « syn ». L'hydrolyse de l'amide a du se passer lors de la neutralisation du milieu par du TFA.

MS (ESI⁺): m/z = 378,3 [M + Na]⁺

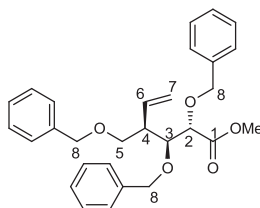
RMN ¹H de **148bb** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 2,67 (1H, m, H4), 3,67 (2H, d, ³J_{H5-H4} = 4,8Hz, H5), 3,79 (1H, d, ³J_{OH-H2} = 4,8Hz, OH), 4,17 (1H, d, ³J_{H2-OH} = 4,8Hz, H2), 4,31 (1H, d, ³J_{H3-H4} = 7,8Hz, H3), 4,50 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,3Hz, H8a), 4,53 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 10,8Hz, H8'a), 4,55 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,3Hz, Hb), 4,62 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 10,8Hz, H8'b), 5,20 (2H, m, H7), 5,91 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,3Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,4Hz, ³J_{H6-H4} = 8,3Hz, H6), 6,01 (1H, br, NH), 6,90 (1H, br, NH), 7,20-7,40 (10H, m, Ph-H).

RMN ¹³C de **148bb** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 47,54 (C4), 70,24 (C5), 72,24 (C2), 73,42 (C8), 74,45 (C8'), 78,90 (C3), 118,21 (C7), 127,82 (2*C-(o, m)-Ph + C-(p)-Ph), 127,97 (C-(p)-Ph), 128,14 (2*C-(o, m)-Ph), 128,47 (2*C-(o, m)-Ph), 128,52 (2*C-(o, m)-Ph), 136,83 (C6), 137,96 (Cipso), 137,97 (Cipso), 176,36 (C1).

Synthèse du (2S,3S,4R)-methyl 2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-enoate (**153c**)



Le composé **145c** (118 mg, 0,27 mmol, 1,0 eq) est dilué dans le MeOH à RT puis est ajouté goutte-à-goutte du H₂SO₄ (5 gouttes). Le mélange est mis à reflux pendant 2h puis le milieu acide est neutralisé et le MeOH évaporé, la phase aqueuse est extraite à AE (3*5 ml). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton et concentrées pour donner **153c** (105 mg, 0,23 mmol, 86%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₉H₃₆NaO₅ 483,2142; trouvée 483,2139

[α]_D = -11,8 (c 3,01 - CH₂Cl₂)

RMN ¹H de **153c** (CDCl₃, 300 MHz)

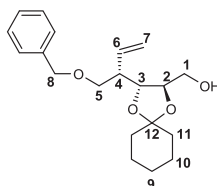
δ = 2,85 (1H, m, H4), 3,39 (1H, dd, ³J_{H5a-H4} = 5,7Hz, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, H5a), 3,51 (1H, t, ³J_{H5b-H4} = ²J_{H5b-H5a} = 9,0Hz, H5b), 3,58 (3H, s, -OMe), 3,98 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 8,1Hz, H2), 4,04 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 2,7Hz, ³J_{H3-H2} = 8,1Hz, H3), 4,35 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 11,4Hz, H8a), 4,36 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 12,0Hz, H8'a), 4,43 (2H, s, H8''), 4,45 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 12,0Hz, H8'b), 4,54 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 11,4Hz, H8b), 4,98 (1H, ddd, ⁴J_{H7a-H4} = 0,6Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,8Hz, ³J_{H7a-H6} = 17,1Hz, H7a), 5,07 (1H, dd, ²J_{H7b-H7a} = 1,8Hz, ³J_{H7b-H6} = 10,5Hz, H7b), 5,74 (1H, ddd, ³J_{H6-H4} = 9,3Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,5Hz, ³J_{H6-H7a} = 17,1Hz, H6), 7,12-7,31 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C de **153c** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 46,06 (C4), 51,94 (C9), 70,42 (C5), 72,62 (C8), 72,93 (C8'), 74,60 (C8''), 78,89 (C2), 78,91 (C3), 118,91 (C7), 127,623 (C-(p)-Ph), 127,65 (C-(p)-Ph), 127,75 (2*C-(o,m)-Ph), 127,80 (2*C-

(o,m)-Ph), 128,05 (C-(p)-Ph), 128,32 (2*C-(o,m)-Ph), 128,38 (2*C-(o,m)-Ph), 128,42 (2*C-(o,m)-Ph), 128,43 (2*C-(o,m)-Ph), 134,81 (C6), 137,12 (Cipso), 138,29 (Cipso), 138,32 (Cipso), 172,54 (C1).

Synthèse du ((2R,3R)-3-((S)-1-(benzyloxy)but-3-en-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)methanol
(**161**)



Dans un ballon de 100 ml sous argon est dilué le composé **73d** (0,48 g, 1,43 mmol, 1,0 éq) dans un mélange TFA 90% (2,5 ml). Après 5 minutes, le mélange est dilué dans H₂O. La phase aqueuse est extraite à CHCl₃, et les phases organiques sont lavées à NaHCO₃ saturée, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le résidu est repris dans du MeOH en présence de MeONa pour 3h. Après 2h à RT, le mélange est concentré et purifié par colonne chromatographique (AE/EP = 2/8) pour obtenir le produit avec l'hydroxyle primaire **161** (0,28 g, 0,93 mmol, 66%). Le produit est acétylé en présence d'Ac₂O dans la Pyridine anhydre pour confirmer que l'hydroxyle libre est bien le primaire et que la migration du cyclohexylidène a bien migré en position 2-3 (**161f**)

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₀H₂₈NaO₄ 355,1880; trouvée 355,1889

[α]_D = 7,8 (c 7,98 - CH₂Cl₂)

RMN ¹H du **161** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,38 (2H, br, H9), 1,50-1,66 (8H, br, H10 + H11), 2,35 (1H, br, OH), 2,50 (1H, m, H4), 3,54 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 6,3Hz, H5a), 3,59 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 12,0Hz, ³J_{H1a-H2} = 4,5Hz, H1a), 3,60 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,3Hz, ³J_{H5b-H4} = 4,5Hz, H5b), 3,76 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 12,0Hz, ³J_{H1b-H2} = 3,3Hz, H1b), 3,96 (1H, m, H2), 4,06 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 8,4Hz, ³J_{H3-H2} = 3,9Hz, H3), 4,53 (2H, s, H8), 5,16 (1H, ddd, ³J_{H7a-H6} = 17,4Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,8Hz, ⁴J_{H7a-H4} = 0,9Hz, H7a), 5,21 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 10,5Hz, ²J_{H7b-Ha} = 1,8Hz, H7b), 5,83 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,5Hz, ³J_{H6-H4} = 9,0Hz, H6), 7,24-7,40 (5H, m, Ph-H).

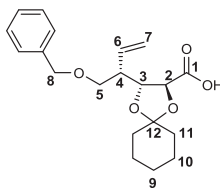
RMN ¹³C du **161** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 23,90 (C10), 24,01 (C10'), 25,22 (C9), 36,67 (C11), 36,76 (C11'), 46,32 (C4), 62,38 (C1), 71,47 (C5), 73,26 (C8), 76,14 (C3), 78,52 (C2), 109,27 (C12), 118,75 (C7), 127,69 (2*C-(o,m)-Ph), 127,71 (C-(p)-Ph), 128,48 (2*C-(o,m)-Ph), 135,11 (C6), 138,29 (Cipso).

RMN ¹H du **161f** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,37 (2H, br, H9), 1,50-1,68 (8H, br, H10 + H11), 2,07 (3H, s, H13), 2,51 (1H, m, H4), 3,54 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 6,3Hz, H5a), 3,61 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,3Hz, ²J_{H5b-H4} = 7,5Hz, H5b), 3,99-4,10 (3H, m, H1a + H2 + H3), 4,25 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 13,5Hz, ³J_{H1b-H2} = 5,7Hz, H1b), 4,51 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,3Hz, H8a), 4,56 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,3Hz, H8b), 5,18 (2H, m, H7), 5,82 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,1Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,2Hz, ³J_{H6-H4} = 9,0Hz, H6), 7,20-7,40 (5H, m, Ph-H).

Synthèse du (2S,3R)-3-((S)-1-(benzyloxy)but-3-en-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane-2-carboxylic acid (**161ff**)



Protocole d'oxydation classique en présence de BAIB/TEMPO dans un mélange MeCN/H₂O de l'alcool primaire **161** pour donner l'acide carboxylique **161ff** (69%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₀H₂₆NaO₅ 369,1672; trouvée 369,1670

[α]_D = 6,0 (c 3,90 - CH₂Cl₂)

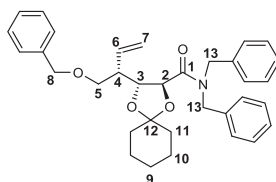
RMN ¹H du **161ff** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,40 (2H, br, H9), 1,53-1,73 (8H, m, H10 + H11), 2,77 (1H, m, H4), 3,56 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 6,3Hz, H5a), 3,64 (1H, pt, ³J_{H5b-H5a} = ³J_{H5b-H4} = 9,0Hz, H5b), 4,38 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 7,8Hz, H2), 4,45 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 7,8Hz, ³J_{H3-H4} = 2,7Hz, H3), 4,54 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,3Hz, H8a), 4,59 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,3Hz, H8b), 5,27 (2H, m, H7), 5,79 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 16,8Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,8Hz, ³J_{H6-H4} = 9,3Hz, H6), 7,23-7,40 (5H, m, Ph-H), 9,24 (1H, br, CO₂H).

RMN ¹³C du **161ff** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 23,72 (C10), 23,82 (C10'), 25,02 (C9), 34,85 (C11), 36,29 (C11'), 46,18 (C4), 70,89 (C5), 73,04 (C8), 75,78 (C2), 77,55 (C3), 111,75 (C12), 120,16 (C6), 127,67 (2*C-(o,m)-Ph + C-(p)-Ph), 128,40 (2*C-(o,m)-Ph), 133,51 (C6), 138,04 (Cipso), 175,76 (C1).

Synthèse du (2S,3R)-N,N-dibenzyl-3-((S)-1-(benzyloxy)but-3-en-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane-2-carboxamide (**162**)



Par application du protocole d'amidation, le composé **162** (66%) est obtenu sous forme d'huile incolore à partir de l'acide carboxylique **161ff**.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₃₄H₄₀NO₄ 526,2952; trouvée 526,2952

[α]_D = 16,3 (c 2,35 - CH₂Cl₂)

RMN ¹H du **162** (CDCl₃, 300MHz)

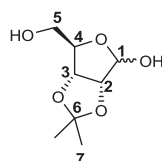
δ = 1,39 (2H, br, H9), 1,48-1,65 (8H, br, H10 + H11), 2,72 (1H, m, H4), 3,58 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 6,6Hz, H5a), 3,66 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,3Hz, ³J_{H5b-H4} = 7,8Hz, H5b), 4,30 (1H, d, ²J_{H13a-H13b} = 14,7Hz, H13a), 4,48 (1H, d, ²J_{H13'a-H13'b} = 16,5Hz, H13'a), 4,50 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,6Hz, H8a), 4,54 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,6Hz, H8b), 4,60 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 4,5Hz, H2), 4,81 (1H, dd, ²J_{H13'b-H13'a} = 16,5Hz, H13'b), 4,83 (1H, d, ²J_{H13b-H13a} = 14,7Hz, H13b), 4,93 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 7,2Hz, ³J_{H3-H4} = 4,5Hz, H3), 5,14 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 17,4Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,2Hz, H7a), 5,18 (1H, ³J_{H7b-H6} = 10,5Hz, ²J_{H7b-}

$_{H7a} = 1,2\text{Hz}$, $_{H7b}$), 5,85 (1H, ddd, $^3J_{H6-H7a} = 17,4\text{Hz}$, $^3J_{H6-H7b} = 10,5\text{Hz}$, $^3J_{H6-H4} = 9,0\text{Hz}$, H6), 7,17-7,40 (15H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **162** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 23,80$ (C10), 24,03 (C10'), 25,21 (C9), 35,64 (C11), 36,34 (C11'), 46,43 (C4), 47,72 (C13), 49,51 (C13'), 71,31 (C5), 72,92 (C8), 75,44 (C2), 77,59 (C3), 110,38 (C12), 118,58 (C7), 127,37 (2*C-(o,m)-Ph), 127,41 (C-(p)-Ph), 127,51 (C-(p)-Ph), 127,61 (2*C-(o,m)-Ph + C-(p)-Ph), 128,26 (2*C-(o,m)-Ph), 128,37 (2*C-(o,m)-Ph), 128,62 (2*C-(o,m)-Ph), 128,76 (2*C-(o,m)-Ph), 135,33 (C6), 136,75 (Cipso), 137,04 (Cipso), 138,46 (Cipso), 169,59 (C1).

Synthèse du 2,3-isopropylidène-D-ribose (**149a**)



Dans un ballon de 100 ml est suspendu du D-ribose (2 g, 13,3 mmol, 1,0 éq) dans 25 ml d'acétone. Sous agitation et à RT est ajouté 0,06 ml d'acide sulfurique concentré. La suspension est laissée durant 3h à température ambiante et suivie par CCM (Eluant AE/EP = 6/4). Une fois la réaction terminée la solution acide, devenue jaune pâle, est neutralisée par ajout de NaHCO_3 puis filtrée pour donner le produit brut. Le mélange est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 6/4) pour obtenir le composé **149a** (2,1 g, 11,0 mmol, 81%) sous forme d'huile incolore.

MS (ESI⁺): m/z: 213.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

$[\alpha]_D = -36,1$ (c 0.53, acetone)

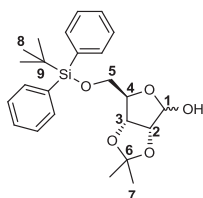
RMN ^1H du **149a** (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 1,32$ (3H, s, H7), 1,48 (3H, s, H7'), 3,53 (1H, br, OH5), 3,74 (2H, m, H5), 4,41 (1H, t, $^3J_{H4-H5} = 2,4\text{Hz}$, H4), 4,58 (1H, d, $^3J_{H3-H2} = 6,0\text{Hz}$, H3), 4,67 (1H, m, OH1), 4,84 (1H, d, $^3J_{H2-H3} = 6,0\text{Hz}$, H2), 5,41 (1H, d, $^3J_{H1-OH1} = 3,3\text{Hz}$, H1).

RMN ^{13}C du **149a** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 24,5$ (C6), 26,2 (C7), 63,3 (C5), 81,5 (C4), 86,5 (C3), 87,5 (C2), 102,5 (C1), 112,0 (C8).

Synthèse du 5-(tert-butyldiphénylsilyl)-2,3-O,O-isopropylidène-D-ribose (**149**)



Dans un ballon de 100 ml, est dilué à température ambiante le composé **149a** (0,5 g, 2,65 mmol, 1 éq) dans 11 ml de DCM anhydre. Le ballon est placé sous argon puis de la triéthylamine (0,73 ml, 5,26 mmol, 2 éq) est ajoutée suivie de la DMAP (3,2 mg, 0,026 mmol, 0,01 éq) et du TBDPSCl (0,72 ml, 2,77 mmol, 1,05 éq). Le mélange est agité durant 5h sous argon à température ambiante et suivi par

CCM (Eluant AE/EP = 1/3). Une fois la réaction terminée le DCM est évaporé et la pâte blanche obtenue est partitionnée entre de l'acétate d'éthyle et de l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3*10 ml). Les phases organiques combinées sont lavées une fois avec de la saumure puis séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel (980 mg) est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 1,5/8,5) pour obtenir le composé **149** (650 mg, 1,52 mmol, 57%) sous forme d'huile incolore. L'analyse RMN montre que le produit est un mélange anomérique de carbohydrate ($\alpha/\beta = 2/8$).

MS (ESI+): $m/z = 878.9 [2 \cdot M + Na]^+$

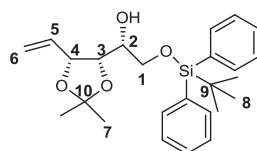
RMN ¹H du **149** (CDCl₃, 300MHz)

$\delta = 1,05$ (1,8H, s, H8), $1,09$ (7,2H, s, H8), $1,32$ (2,4H, s, H7), $1,40$ (0,6H, s, H7), $1,48$ (2,4H, s, H7'), $1,56$ (0,6H, s, H7'), $3,60-3,68$ (1H, m, H5a), $3,79-3,85$ (1H, m, H5b), $3,95$ (0,2H, d, $^3J_{OH-H1} = 11,4\text{Hz}$, OH), $4,15$ (0,8H, t, $^3J_{H4-H5} = 2,4\text{Hz}$, H4), $4,29$ (0,8H, t, $^3J_{H4-H5} = 2,4\text{Hz}$, H4), $4,53$ (0,8H, s, OH), $4,61$ (0,8H, d, $^3J_{H3-H2} = 5,7\text{Hz}$, H3), $4,67$ (0,2H, dd, $^3J_{H3-H2} = 6,3\text{Hz}$, $^3J = 4,2\text{Hz}$, H3), $4,72$ (0,8H, d, $^3J_{H2-H3} = 6,0\text{Hz}$, H2), $4,78$ (0,2H, d, $^3J_{H2-H3} = 6,0\text{Hz}$, $3J_{H2-H1} = 3,9\text{Hz}$, H2), $5,35$ (0,8H, d, $^3J_{H1-OH} = 10,8\text{Hz}$, H1), $5,63$ (0,2H, dd, $^3J_{H1-OH} = 11,2\text{Hz}$, $^3J_{H1-H2} = 3,9\text{Hz}$, H1), $7,40-7,70$ (10H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **149** (CDCl₃, 75MHz)

$\delta = 19,44 + 19,53$ (C9), $25,08 + 25,36$ (C7), $26,56 + 26,87$ (C7'), $27,25 + 27,29$ (C8), $65,90 + 66,49$ (C5), $79,89 + 87,76$ (C3), $81,66 + 87,47$ (C4), $82,03 + 82,37$ (C2), $98,43 + 103,82$ (C1), $112,52 + 113,38$ (C6), $128,31 + 128,46$ (2*C-(o, m)-Ph), $128,46 + 128,52$ (2*C-(o, m)-Ph), $130,35 + 130,43$ (C-(p)-Ph), $130,64 + 130,84$ (C-(p)-Ph), $131,90 + 132,00$ (Cipso), $132,78 + 133,03$ (Cipso), $135,96 + 136,04$ (4*C-(o, m)-Ph)

Synthèse du (R)-2-((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy)-1-((4S,5R)-2,2-diméthyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethanol (**140**)



Dans un ballon de 100 ml, Ph₃PMeBr (1,63 g, 4,55 mmol, 3 éq) est suspendu dans le THF anhydre sous argon et est refroidi à 0°C. Le ^tBuOK (562 mg, 5,0 mmol, 3,5 éq) est ensuite ajouté en plusieurs portions et la suspension de couleur jaune pâle est agitée durant 15 min à 0°C puis pendant 1h à température ambiante. Ensuite le mélange est refroidi de nouveau à 0°C, puis une solution de composé **149** (650 mg, 1,51 mmol, 1 éq) dans 6 ml THF est ajoutée à l'aide d'une seringue. Le mélange est ensuite laissé doucement remonté à température ambiante pour la nuit. La réaction est suivie par CCM (Eluant AE/EP = 8/1). Une fois la réaction terminée, le mélange est neutralisé prudemment par ajout de 5 ml d'eau distillée. La solution est ensuite extraite à AE (3*20 ml). Les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le résidu est dilué de nouveau dans de l'éther diéthylique (50 ml) puis laissé plusieurs heures au réfrigérateur. La suspension obtenue est filtrée à travers fritté. Le filtrat est concentré et purifié sur colonne de silice

(Eluant AE/EP = 1/10) pour donner le composé **150** (509 mg, 1,19 mmol, 79%) sous forme d'huile de couleur jaune.

MS (ESI⁺): m/z: 449,1 [M+Na]⁺

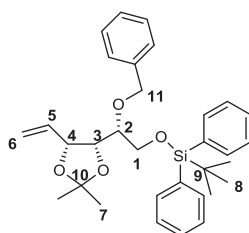
RMN ¹H du **150** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,08 (9H, s, H8), 1,35 (3H, s, H7), 1,39 (1H, s, H7'), 2,48 (1H, br, OH), 3,70 (1H, m, H2), 3,81 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 10,2Hz, ³J_{H1a-H2} = 5,4Hz, H1a), 3,88 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 10,2Hz, ³J_{H1b-H2} = 3,3Hz, H1b), 4,17 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 8,7Hz, ³J_{H3-H4} = 6,3Hz, H3), 4,71 (1H, t, ³J_{H4-H3} = ³J_{H4-H5} = 6,3Hz, H4), 5,29 (1H, d, ³J_{H6a-H5} = 10,5Hz, H6a), 5,42 (1H, d, ³J_{H6b-H5} = 17,1Hz, H6b), 6,03 (1H, ddd, ³J_{H5-H6a} = 17,1Hz, ³J_{H5-H6b} = 10,4Hz, ³J_{H5-H4} = 6,7Hz, H5), 7,31-7,77 (10H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **150** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 19,43 (C9), 25,55 (C7), 26,97 (C8), 27,87 (C7'), 65,39 (C1), 69,93 (C2), 77,60 (C3), 78,92 (C4), 108,85 (C10), 117,80 (C6), 127,86 (2*C-(o, m)-Ph), 127,91 (2*C-(o, m)-Ph), 129,93 (C-(p)-Ph), 129,97 (C-(p)-Ph), 133,07 (Cipso), 133,21 (Cipso), 134,15 (C5), 135,65 (2*C-(o, m)-Ph), 135,72 (2*C-(o, m)-Ph).

Synthèse du ((R)-2-(benzyloxy)-2-((4R,5R)-2,2-diméthyl-5-vinyl-1,3-dioxolane-4-yl)ethoxy)(tert-butyl)diphenylsilane (**151a**)



Dans un ballon sous argon est dilué le composé **150** (0,65 g, 1,53 mmol, 1,0 éq) dans du THF anhydre (7 ml). Sous agitation et à 0°C est ajouté le NaH (75 mg, 1,83 mmol, 1,2 eq) suivi du BnBr (0,35 ml, 3,0 ml, 2,0 eq). Le mélange est remonté à RT pour une nuit puis est hydrolysé par une solution saturée de NH₄Cl. Le mélange est extrait à AE (3*10 ml) puis les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton puis concentrées. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique pour donner le composé **151a** (0,70 g, 1,36 mmol, 88%).

MS (ESI⁺): m/z = 539,3 [M+Na]⁺

RMN ¹H du **151a** (CDCl₃, 300MHz)

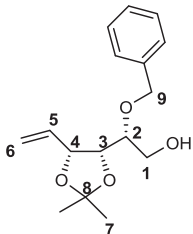
δ = 1,07 (9H, s, H8), 1,35 (3H, s, H7), 1,42 (3H, s, H7'), 3,55 (1H, ddd, ³J_{H2-H3} = 9,0Hz, ³J_{H2-H1a} = 4,8Hz, ³J_{H2-H1b} = 2,4Hz, H2), 3,88 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 11,4Hz, ³J_{H1a-H2} = 4,5Hz, H1a), 4,02 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 11,4Hz, ³J_{H1b-H2} = 2,1Hz, H1b), 4,38 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 9,0Hz, ³J_{H3-H4} = 6,3Hz, H3), 4,43 (1H, d, ²J_{H9a-H9b} = 11,1Hz, H9a), 4,70 (1H, m, H4), 4,81 (1H, d, ²J_{H9b-H9a} = 11,1Hz, H9b), 5,21 (1H, ddd, ³J_{H6a-H5} = 10,5Hz, ²J_{H6a-H6b} = 1,8Hz, ⁴J_{H6a-H4} = 1,2Hz, H6a), 5,36 (1H, ddd, ³J_{H6b-H5} = 17,1Hz, ²J_{H6b-H6a} = 1,8Hz, ⁴J_{H6b-H4} = 1,5Hz, H6b), 5,92 (1H, ddd, ³J_{H5-H6b} = 17,1Hz, ³J_{H5-H6a} = 10,5Hz, ³J_{H5-H4} = 6,9Hz, H5), 7,26-7,76 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **151a** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 19,40 (C9), 25,52 (C7), 26,93 (C8), 27,94 (C7'), 63,79 (C1), 71,90 (C11), 76,57 (C3), 78,56 (C2), 78,82 (C4), 108,56 (C10), 117,21 (C6), 127,61 (C-(p)-Ph), 127,74 (2*C-(o, m)-Ph), 127,76 (2*C-(o, m)-Ph), 127,79 (2*C-(o, m)-Ph), 128,41 (2*C-(o, m)-Ph), 129,72 (C-(p)-Ph), 129,73 (C-(p)-Ph),

133,58 (Cipso), 133,66 (Cipso), 134,60 (C5), 135,78 (2*C-(o, m)-Ph), 135,82 (2*C-(o, m)-Ph), 138,61 (Cipso).

Synthèse du (R)-2-(benzyloxy)-2-((4R,5R)-2,2-diméthyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethan-1-ol (**151**)



Le composé **151a** (0,35 g, 0,68 mmol, 1,0 eq) est désilylé en condition TBAF dans le THF anhydre à RT sur une période de 2h. Après concentration le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (AE/EP = 2,5/7,5) pour donner le composé **151** (0,18 g, 0,65 mmol, 94%) sous forme d'huile incolore.

MS (ESI⁺): m/z = 291,2 [M+Na]⁺

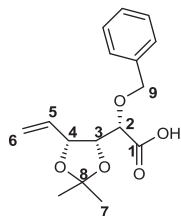
RMN ¹H du **151** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,39 (3H, s, H7), 1,49 (3H, s, H7'), 2,51 (1H, br, OH), 3,50 (1H, ddd, ³J_{H2-H3} = 8,7Hz, ³J_{H2-H1b} = 3,9Hz, ³J_{H2-H1a} = 3,0Hz, H2), 3,80 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 11,7Hz, ³J_{H1a-H2} = 3,0Hz, H1a), 3,90 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 11,7Hz, ³J_{H1b-H2} = 4,2Hz, H1b), 4,29 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 9,0Hz, ³J_{H3-H4} = 6,6Hz, H3), 4,44 (1H, d, ²J_{H9a-H9b} = 11,1Hz, H9a), 4,59 (1H, d, ²J_{H9b-H9a} = 11,1Hz, H9b), 4,73 (1H, m, H2), 5,25 (1H, ddd, ³J_{H6a-H5} = 10,5Hz, ²J_{H6a-H6b} = 1,8Hz, ⁴J_{H6a-H4} = 1,2Hz, H6a), 5,42 (1H, ptd, ³J_{H6b-H5} = 17,1Hz, ²J_{H6b-H6a} = 4J_{H6b-H4} = 1,5Hz, H6b), 5,94 (1H, ddd, ³J_{H5-H6b} = 17,1Hz, ³J_{H5-H6a} = 10,5Hz, ³J_{H5-H4} = 6,3Hz, H5), 7,24-7,43 (5H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **151** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 25,30 (C7), 27,74 (C7'), 61,27 (C1), 71,32 (C9), 77,39 (C3), 77,42 (C2), 78,48 (C4), 108,73 (C8), 117,24 (C6), 127,77 (2*C-(o, m)-Ph), 127,87 (C-(p)-Ph), 128,48 (2*C-(o, m)-Ph), 133,80 (C5), 134,86 (Cipso).

Synthèse du (S)-2-(benzyloxy)-2-((4R,5R)-2,2-diméthyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)acetic acid (**152**)



Le composé **151** est oxydé par le protocole d'oxydation appliqué avec succès (TEMPO/BAIB dans un mélange de solvant MeCN/H₂O = 5/5) ci-dessus pour donner le composé **152** (82%, Purification AE/EP = 3/7) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₁₆H₂₀NNaO₅ 315,1203; trouvée 315,1203

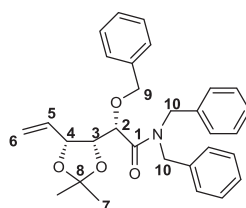
RMN ¹H du **152** (CDCl₃, 300MHz)

$\delta = 1,38$ (3H, s, H7), 1,51 (3H, s, H7'), 3,95 (1H, d, $^3J_{H2-H3} = 8,4\text{Hz}$, H2), 4,39 (1H, dd, $^3J_{H3-H2} = 8,4\text{Hz}$, $^3J_{H3-H4} = 6,0\text{Hz}$, H3), 4,44 (1H, d, $^2J_{H9a-H9b} = 11,1\text{Hz}$, H9a), 4,58 (1H, d, $^2J_{H9b-H9a} = 11,1\text{Hz}$, H9b), 4,77 (1H, m, H4), 5,24 (1H, ptd, $^3J_{H6a-H5} = 10,5\text{Hz}$, $^2J_{H6a-H6b} = ^4J_{H6a-H4} = 1,2\text{Hz}$, H6a), 5,45 (1H, ptd, $^3J_{H6b-H5} = 17,1\text{Hz}$, $^2J_{H6b-H6a} = ^4J_{H6b-H4} = 1,2\text{Hz}$, H6b), 5,91 (1H, ddd, $^3J_{H5-H6b} = 17,1\text{Hz}$, $^3J_{H5-H6a} = 10,5\text{Hz}$, $^3J_{H5-H4} = 6,0\text{Hz}$, H5), 7,26-7,41 (5H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **152** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 25,49$ (C7), 27,54 (C7'), 72,79 (C9), 77,48 (C3), 77,70 (C2), 78,36 (C4), 109,59 (C8), 117,76 (C6), 128,29 (C-(p)-Ph), 128,48 (2*C-(o, m)-Ph), 128,53 (2*C-(o, m)-Ph), 132,27 (C5), 136,61 (Cipso), 175,59 (C1).

Synthèse du (S)-N,N-dibenzyl-2-(benzyloxy)-2-((4R,5R)-2,2-diméthyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)acetamide (**153**)



Le composé **152** est transformé en amide tertiaire dibenzylé **153** (64%) par le protocole utilisé précédemment (EDCI (2 eq), HOBT (1,3 eq) NHBn₂ (2 eq) dans le DMF anhydre, purification AE/EP = 2/8).

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₃₀H₃₄NO₄ 472,2482; trouvée 472,2460

$[\alpha]_D = -2,8$ (c 2,55 - CH₂Cl₂)

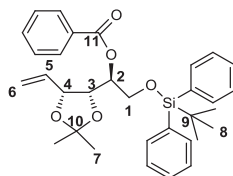
RMN ^1H du **153** (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 1,40$ (3H, s, H7), 1,51 (3H, s, H7'), 4,06 (1H, d, $^2J_{H9a-H9b} = 10,8\text{Hz}$, H9a), 4,25 (1H, d, $^2J_{H10a-H10b} = 15,0\text{Hz}$, H10a), 4,36 (1H, d, $^2J_{H10'a-H10'b} = 17,1\text{Hz}$, H10'a), 4,40 (1H, d, $^3J_{H2-H3} = 6,3\text{Hz}$, H2), 4,48 (1H, $^2J_{H9b-H9a} = 10,8\text{Hz}$, H9b), 4,53 (1H, dd, $^3J_{H3-H4} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{H3-H2} = 6,3\text{Hz}$, H3), 4,76 (1H, m, H4), 4,83 (1H, d, $^2J_{H10'b-H10'a} = 17,1\text{Hz}$, H10'b), 5,17 (1H, ptd, $^3J_{H6a-H5} = 10,5\text{Hz}$, $^2J_{H6a-H6b} = ^4J_{H6a-H4} = 1,5\text{Hz}$, H6a), 5,25 (1H, $^2J_{H10b-H10a} = 15,0\text{Hz}$, H10b), 5,39 (1H, ptd, $^3J_{H6b-H5} = 17,1\text{Hz}$, $^2J_{H6b-H6a} = ^4J_{H6b-H4} = 1,5\text{Hz}$, H6b), 5,80 (1H, ddd, $^3J_{H5-H6b} = 17,1\text{Hz}$, $^3J_{H5-H6a} = 10,5\text{Hz}$, $^3J_{H5-H4} = 6,0\text{Hz}$, H5), 7,15-7,41 (15H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **153** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 25,13$ (C7), 27,52 (C7'), 49,02 (C10), 49,42 (C10'), 61,68 (C9), 75,97 (C2), 78,00 (C3), 78,40 (C4), 109,13 (C8), 117,57 (C6), 127,03 (2*C-(o, m)-Ph), 127,45 (C-(p)-Ph), 127,81 (C-(p)-Ph), 128,03 (C-(p)-Ph), 128,29 (2*C-(o, m)-Ph), 128,33 (2*C-(o, m)-Ph), 128,42 (2*C-(o, m)-Ph), 128,53 (2*C-(o, m)-Ph), 128,97 (2*C-(o, m)-Ph), 133,69 (C5), 137,03 (Cipso), 137,06 (Cipso), 137,10 (Cipso), 170,83 (C1).

Synthèse du (S)-2-((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)-1-((4R,5R)-2,2-diméthyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)éthyl benzoate (**154a**)



Dans un ballon de 100 ml, le composé **150** (300 mg, 0,68 mmol, 1,0 éq) est dilué dans 10 ml de THF anhydre. Le ballon est placé sous argon à 0°C avant d'ajouter la triphénylphosphine (356 mg, 1,3-mmol, 2,0 éq), l'acide benzoïque (113 mg, 0,89 mmol, 1,3 éq) et le DIAD (0,2 ml, 1,03 mmol, 1,5 éq) à l'aide d'une seringue. Le mélange est ensuite laissé remonter à température ambiante pour la nuit. La réaction est suivie par CCM (Eluant AE/EP = 1/10), puis une fois la réaction terminée le mélange est concentré et purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 0,5/10,5). Le composé **154a** (277 mg, 0,51 mmol, 75%) est obtenu sous forme d'une huile incolore.

MS (ESI⁺): m/z = 553,3 [M+Na]⁺

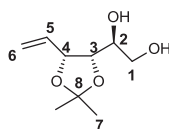
RMN ¹H du **154a** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,03 (9H, s, H8), 1,34 (3H, s, H7), 1,45 (3H, s, H7'), 4,15 (1H, td, ³J_{H2-H1a} = ³J_{H2-H3} = 6,0Hz, ³J_{H2-H1b} = 2,4Hz, H2), 4,28 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 12,0Hz, ³J_{H1a-H2} = 5,4Hz, H1a), 4,37 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 12,0Hz, ³J_{H1b-H2} = 2,4Hz, H1b), 4,39 (1H, pt, ³J_{H3-H2} = ³J_{H3-H4} = 6,3Hz, H3), 4,64 (1H, m, H4), 5,09 (1H, pdt, ³J_{H6a-H5} = 10,5Hz, ²J_{H6a-H6b} = ⁴J_{H6a-H4} = 1,2Hz, H6a), 5,22 (1H, pdt, ³J_{H6b-H5} = 16,8Hz, ²J_{H6b-H6a} = ⁴J_{H6b-H4} = 1,2Hz, H6b), 5,83 (1H, ddd, ³J_{H5-H6b} = 17,1Hz, ³J_{H5-H6a} = 10,2Hz, ³J_{H5-H4} = 6,9Hz), 7,15-7,80 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **154a** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 19,4 (C9), 25,16 (C7), 26,89 (C8), 27,44 (C7'), 66,81 (C1), 70,77 (C2), 78,55 (C4), 78,98 (C3), 110,54 (C10), 118,60 (C6), 127,44 (2*C-(o, m)-Ph), 127,63 (2*C-(o, m)-Ph), 128,13 (2*C-(o, m)-Ph), 129,54 (2*C-(o, m)-Ph), 129,67 (C-(p)-Ph), 129,78 (C-(p)-Ph), 132,67 (C-(p)-Ph), 133,21 (Cipso), 133,25 (Cipso), 133,87 (C5), 135,07 (Cipso), 135,68 (2*C-(o, m)-Ph), 135,91 (2*C-(o, m)-Ph), 165,9 (C11).

Synthèse du (S)-1-((4S,5R)-2,2-diméthyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)éthane-1,2-diol (**154b**)



Dans un ballon de 50 ml, est dilué sous argon le composé **154a** (277 mg, 0,51 mmol, 1,0 éq) dans un mélange de solvant THF/H₂O. Après avoir ajouté un excès de soude, la réaction est chauffée à reflux durant 10h et suivie par CCM (Eluant AE/EP = 1/10) qui montre qu'une bonne partie du réactif a vu ces deux protections être coupées à cause des conditions de réaction beaucoup trop forte utilisées. Le solvant est alors évaporé puis le résidu liquide est partitionné entre eau distillée et AE. La phase aqueuse est extraite à AE (3*5 ml) et les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées. Le brut réactionnel est purifié par colonne

chromatographique (éluant AE/EP=6/4) pour donner le composé **154b** (60 mg, 0,32 mmol, 62%) sous forme d'huile incolore.

MS (ESI+): $m/z = 211,1$ $[M+Na]^+$

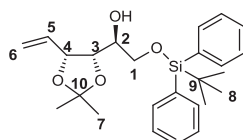
RMN 1H du **154b** ($CDCl_3$, 300MHz)

$\delta = 1,34$ (3H, s, H7), $1,45$ (3H, s, H7'), $3,03$ (2H, br, 2*OH), $3,66$ (1H, dd, $2J_{H1a-H1b} = 9,3$ Hz, $3J_{H1a-H2} = 5,7$ Hz, H1a), $3,68$ (1H, m, H2), $3,77$ (1H, dd, $2J_{H1b-H1a} = 9,3$ Hz, $3J_{H1b-H2} = 1,2$ Hz, H1b), $4,06$ (1H, dd, $3J_{H3-H2} = 8,4$ Hz, $3J_{H3-H4} = 6,3$ Hz, H3), $4,68$ (1H, ptt, $^3J_{H4-H3} = 3J_{H4-H5} = 6,60$ Hz, $4J_{H4-H6a} = 4J_{H4-H6b} = 1,2$ Hz, H4), $5,29$ (1H, ddd, $^3J_{H6a-H5} = 10,4$ Hz, $^2J_{H6a-H6b} = 1,5$ Hz, $4J_{H6a-H4} = 1,2$ Hz, H6a), $5,43$ (1H, ddd, $^3J_{H6b-H5} = 17,1$ Hz, $^2J_{H6b-H6a} = 1,5$ Hz, $4J_{H6b-H4} = 1,2$ Hz, H6b), $5,98$ (1H, ddd, $^3J_{H5-H6b} = 17,1$ Hz, $^3J_{H5-H6a} = 10,4$ Hz, $^3J_{H5-H4} = 6,9$ Hz, H5).

RMN ^{13}C du **154b** ($CDCl_3$, 300MHz)

$\delta = 25,39$ (C7), $27,80$ (C7'), $64,38$ (C1), $69,98$ (C2), $78,05$ (C3), $78,61$ (C4), $109,10$ (C8), $118,46$ (C6), $133,80$ (C5).

Synthèse du (S)-2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-1-((4S,5R)-2,2-diméthyl-5-vinyl-1,3-dioxolane-4-yl)ethanol (**154**)



Dans un ballon de 50 ml, est chargé le composé **154a** (95 mg, 0,17 mmol, 1,0 éq) à température ambiante. Ensuite, il est dilué dans une solution de 3,5 ml de MeOH 1% NaOH (62 mg, 1,56 mmol, 9,1 éq) puis laissé sous agitation à température ambiante durant 2h. Le mélange est contrôlé par CCM (Eluant AE/EP = 1/10). Une fois la réaction terminée, le solvant est évaporé puis le résidu obtenu est partitionné entre eau distillée et DCM. La phase aqueuse est extraite au DCM (3*5) puis les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 0,5/9,5) pour obtenir le produit **154** (67 mg, 0,16 mmol, 92%) sous forme d'huile incolore.

MS (ESI+): $m/z = 449,1$ $[M+Na]^+$

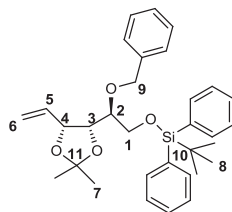
RMN 1H du **154** ($CDCl_3$, 300MHz)

$\delta = 1,09$ (9H, s, H8), $1,36$ (3H, s, H7), $1,39$ (3H, s, H7'), $2,29$ (1H, br, OH), $3,72$ (1H, ddd, $^3J_{H2-H3} = 8,7$ Hz, $^3J_{H2-H1a} = 5,1$ Hz, $^3J_{H2-H1b} = 3,3$ Hz, H2), $3,81$ (1H, dd, $^2J_{H1a-H1b} = 10,2$ Hz, $^3J_{H1a-H2} = 5,4$ Hz, H1a), $3,88$ (1H, dd, $^2J_{H1b-H1a} = 10,2$ Hz, $^3J_{H1b-H2} = 3,3$ Hz, H1b), $4,16$ (1H, dd, $^3J_{H3-H2} = 9,0$ Hz, $^3J_{H3-H4} = 6,3$ Hz, H3), $4,71$ (1H, t, $^3J_{H4-H3} = 3J_{H4-H5} = 6,6$ Hz, H4), $5,29$ (1H, dd, $^3J_{H6a-H5} = 10,5$ Hz, $^2J_{H6a-H6b} = 1,5$ Hz, H6a), $5,42$ (1H, dd, $^3J_{H6b-H5} = 17,1$ Hz, $^2J_{H6b-H6a} = 1,5$ Hz, H6b), $6,02$ (1H, ddd, $^3J_{H5-H6b} = 17,1$ Hz, $^3J_{H5-H6a} = 10,4$ Hz, $^3J_{H5-H4} = 6,6$ Hz, H5), $7,35-7,75$ (10H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **154** ($CDCl_3$, 75MHz)

$\delta = 19,44$ (C9), $25,56$ (C7), $26,98$ (C8), $27,88$ (C7'), $65,38$ (C1), $69,94$ (C2), $77,60$ (C3), $78,93$ (C4), $108,87$ (C10), $118,83$ (C6), $127,88$ (2*C-(o, m)-Ph), $127,93$ (2*C-(o, m)-Ph), $129,95$ (C-(p)-Ph), $129,99$ (C-(p)-Ph), $133,08$ (Cipso), $133,21$ (Cipso), $134,15$ (C5), $135,66$ (2*C-(o, m)-Ph), $135,73$ (2*C-(o, m)-Ph).

Synthèse du ((S)-2-(benzyloxy)-2-((4R,5R)-2,2-diméthyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethoxy)(tert-butyl)diphenylsilane (**155a**)



Protocole de benzylation classique appliqué sur **154**. **155a** (75%) est obtenu sous forme d'huile incolore par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 1/9).

MS (ESI⁺): m/z = 539,3 [M+Na]⁺

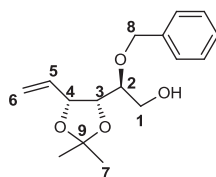
RMN ¹H du **155a** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,09 (9H, s, H8), 1,36 (3H, s, H7), 1,43 (3H, s, H7'), 3,56 (1H, ddd, ³J_{H2-H3} = 8,7Hz, ³J_{H2-H1a} = 4,8Hz, ³J_{H2-H1b} = 2,1Hz, H2), 3,89 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 11,4Hz, ³J_{H1a-H2} = 4,8Hz, H1a), 4,04 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 11,4Hz, ³J_{H1b-H2} = 2,1Hz, H1b), 4,39 (1H, ddd, ³J_{H3-H2} = 8,7Hz, ³J_{H3-H4} = 6,6Hz, H3), 4,45 (1H, d, ²J_{H9a-H9b} = 11,1Hz, H9a), 4,72 (1H, t, ³J_{H4-H3} = ³J_{H4-H5} = 6,6Hz, H4), 4,82 (1H, d, ²J_{H9b-H9a} = 11,1Hz, H9b), 5,22 (1H, d, ³J_{H6a-H5} = 10,4Hz, H6a), 5,37 (1H, d, ³J_{H6b-H5} = 17,1Hz, H6b), 5,93 (1H, ddd, ³J_{H5-H6b} = 17,1Hz, ³J_{H5-H6a} = 10,4Hz, ³J_{H5-H4} = 6,6Hz, H5), 7,21-7,82 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **155a** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 19,42 (C10), 25,53 (C7), 26,94 (C8), 27,95 (C7'), 63,82 (C1), 71,93 (C9), 76,58 (C2), 78,57 (C3), 78,84 (C4), 108,58 (C11), 117,25 (C6), 127,63 (C-(p)-Ph), 127,75 (2*C-(o, m)-Ph), 127,78 (2*C-(o, m)-Ph), 127,82 (2*C-(o, m)-Ph), 128,43 (2*C-(o, m)-Ph), 129,73 (C-(p)-Ph), 129,75 (C-(p)-Ph), 133,60 (Cipso), 133,68 (Cipso), 134,61 (C5), 135,80 (2*C-(o, m)-Ph), 135,84 (2*C-(o, m)-Ph), 138,62 (Cipso).

Synthèse du (S)-2-(benzyloxy)-2-((4R,5R)-2,2-diméthyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethanol (**155**)



Protocole de désilylation classique appliqué sur **155a**. **155** (84%) est obtenu sous forme d'huile incolore par colonne chromatographique (AE/EP = 1/9).

MS (ESI⁺): m/z = 291,2 [M+Na]⁺

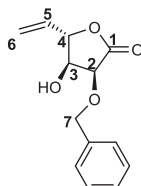
RMN ¹H du **155** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,38 (3H, s, H7), 1,49 (3H, s, H7'), 2,13 (1H, br, OH), 3,50 (1H, ddd, ³J_{H2-H3} = 8,7Hz, ³J_{H2-H1b} = 4,2Hz, ³J_{H2-H1a} = 3,0Hz, H2), 3,81 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 12,0Hz, ³J_{H1a-H2} = 3,1Hz, H1a), 3,90 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 12,0Hz, ³J_{H1b-H2} = 4,2Hz, H1b), 4,29 (1H, ddd, ³J_{H3-H2} = 8,7Hz, ³J_{H3-H4} = 6,3Hz, H3), 4,45 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 11,1Hz, H8a), 4,58 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 11,1Hz, H8b), 4,74 (1H, ptt, ³J_{H4-H3} = ³J_{H4-H5} = 6,6Hz, ⁴J_{H4-H6a} = ⁴J_{H4-H6b} = 1,5Hz, H4), 5,26 (1H, ddd, ³J_{H6a-H5} = 10,5Hz, ²J_{H6a-H6b} = 1,5Hz, ⁴J_{H6a-H4} = 1,5 Hz, H6a), 5,41 (1H, ddd, ³J_{H6b-H5} = 17,1Hz, ²J_{H6b-H6a} = ⁴J_{H6b-H4} = 1,5Hz, H6b), 5,93 (1H, ddd, ³J_{H5-H6b} = 17,1Hz, ³J_{H5-H6a} = 10,5Hz, ³J_{H5-H4} = 6,6Hz, H5), 7,25-7,39 (5H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **155** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 25,40 (C7), 27,85 (C7'), 61,44 (C1), 71,45 (C8), 77,46 (C2), 77,65 (C3), 78,61 (C4), 108,88 (C9), 117,41 (C6), 127,90 (2*C-(o, m)-Ph), 128,04 (C-(p)-Ph), 128,63 (2*C-(o, m)-Ph), 133,87 (C5), 137,88 (Cipso).

Synthèse du (3S,4S,5S)-3-(benzyloxy)-4-hydroxy-5-vinyldihydrofuran-2(3H)-one (**156**)



Le composé **153** (0,105 g, 2,22 mmol, 1,0 eq), est dilué dans un mélange de solvant DCM/H₂O/TFA (=7/1/1) à RT pour déprotéger l'isopropylidène. Après 2h à RT, le milieu acide est neutralisé par ajout de 5 ml de NaHCO₃ saturée. La phase aqueuse est extraite au DCM (3*5 ml). Les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton, concentrées puis purifiées par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 3/7). La caractérisation RMN montre que le produit ne possède plus la fonction amide tertiaire dibenzylé ce qui nous permet d'identifier à l'aide d'une masse le composé **156** (40 mg, 0,17 mmol, 74%) obtenu sous forme d'huile incolore.

MS (ESI⁺) : m/z = 257,0 [M+Na]⁺

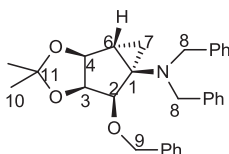
RMN ¹H du **156** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 2,66 (1H, br, OH), 4,13 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 5,1Hz, ³J_{H3-H4} = 1,8Hz, H3), 4,18 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 4,8Hz, H2), 4,77 (1H, d, ²J_{H7a-H7b} = 11,7Hz, H7a), 4,90 (1H, m, H4), 5,04 (1H, d, ²J_{H7b-H7a} = 11,7Hz, H7b), 5,31 (1H, ddd, ³J_{H6a-H5} = 10,8Hz, ²J_{H6a-H6b} = 1,5Hz, ⁴J_{H6a-H4} = 0,9Hz, H6a), 5,42 (1H, ³J_{H6b-H5} = 17,1Hz, ²J_{H6b-H6a} = 1,5Hz, ⁴J_{H6b-H4} = 0,9Hz, H6b), 5,82 (1H, ddd, ³J_{H5-H6b} = 17,1Hz, ³J_{H5-H6a} = 10,8Hz, ³J_{H5-H4} = 5,1Hz, H5), 7,31-7,42 (5H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **156** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 71,45 (C3), 73,18 (C7), 73,26 (C2), 83,56 (C4), 118,55 (C6), 128,49 (2*C-(o, m)-Ph), 128,76 (C-(p)-Ph), 128,89 (2*C-(o, m)-Ph), 132,05 (C5), 136,24 (Cipso), 172,94 (C1).

Synthèse du (3aS,3bR,4aR,5R,5aS)-N,N-dibenzyl-5-(benzyloxy)-2,2-dimethylhexahydrocyclopropa-[3,4]cyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-4a-amine (**157**)



Dans un ballon, est dilué le composé **153** (100 mg, 0,2 mmol, 1,0 eq) sous argon dans du THF fraîchement distillé (6 ml). A ce mélange est ajouté, à l'aide de microseringue, du Ti(OiPr)₄ (60 μ l, 0,2 mmol, 1,0 eq) et u goutte-à-goutte de iPrMgCl (0,52 ml, 0,93 mmol, 4,0 eq). Le mélange est laissé agiter à RT durant 3h supplémentaires puis il est versé dans un bain d'eau et de glace, dilué dans 10 ml d'Et₂O. Le mélange est filtré sur célite, la phase aqueuse est ensuite extraite à Et₂O. Les phases organiques

combinées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées sur coton et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 0,5/10) pour donner le composé **157** en très petite quantité (2 mg, 2%) qui est analysé par RMN et masse exacte.

HRMS (ESI^+) : calculée pour $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{NO}_3$ 456,2533; trouvée 456,2526

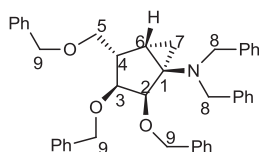
RMN ^1H du **157** (CDCl_3 , 500MHz)

δ = -0,30 (1H, t, $^3J_{\text{H7a-H7b}} = ^2J_{\text{H7a-H6}} = 5,0\text{Hz}$, H7a), 0,54 (1H, dd, $^2J_{\text{H7b-H7a}} = 5,5\text{Hz}$, $^3J_{\text{H7b-H6}} = 9,0\text{Hz}$, H7b), 1,32 (3H, s, H10), 1,50 (3H, s, H10'), 1,73 (1H, dd, $^3J_{\text{H6-H7a}} = 4,5\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H7b}} = 9,0\text{Hz}$, H6), 3,90 (1H, d, $^3J_{\text{H4-H3}} = 5,5\text{Hz}$, H4), 3,81-4,07 (4H, br, H8), 4,23 (1H, t, $^3J_{\text{H3-H2}} = ^3J_{\text{H3-H4}} = 5,0\text{Hz}$, H3), 4,37 (1H, d, $^3J_{\text{H2-H3}} = 5,5\text{Hz}$, H2), 4,40 (1H, d, $^2J_{\text{H9a-H9b}} = 11,5\text{Hz}$, H9a), 4,92 (1H, d, $^2J_{\text{H9b-H9a}} = 11,5\text{Hz}$, H9b), 7,17-7,56 (15H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **157** (CDCl_3 , 125MHz)

δ = 18,77 (C7), 26,12 (C10), 26,31 (C10'), 28,35 (C6), 53,57 (C1), 73,60 (C9), 79,42 (C4), 81,03 (C2), 82,16 (C3), 113,28 (C11), 126,63 (2*C-(p)-Ph), 127,59 (C-(p)-Ph), 127,97 (4*C-(o, m)-Ph), 128,35 (2*C-(o, m)-Ph), 128,57 (2*C-(o, m)-Ph), 129,11 (4*C-(o, m)-Ph), 138,97 (Cipso). [Le Cipso, C1 et C8 n'apparaissent pas à cause de leur proximité avec l'azote.]

Synthèse du (1R,2R,3S,4S,5S)-N,N-dibenzyl-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)bicyclo[3.1.0]hexan-1-amine (**BA**)



Dans un ballon de 25 ml est dilué **149b** (66 mg, 0,11 mmol, 1,0 eq) dans du THF (2 ml) sous argon à RT. Sous agitation est ajouté goutte-à-goutte à l'aide d'une seringue du $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (40 μl , 0,13 mmol, 1,2 eq), puis du chlorure d'isopropylmagnésium (230 μl , 0,42 mmol, 4,0 eq) goutte-à-goutte sur une période de 5 min. Le mélange passe de la couleur jaune pâle à la couleur noire avant de revenir de couleur claire après 2,5h. Le mélange est contrôlé par CCM (Eluant AE/EP = 1/9) puis hydrolysé avec un mélange d'eau et de glace. 10 ml d'éther diéthylique sont ajoutés à la solution puis le brut réactionnel est filtré sur célite. La phase aqueuse est extraite à Et_2O (4*10 ml). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de NaHCO_3 (10 ml), puis avec une solution saturée de NaCl (10 ml), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées à l'évaporateur rotatif. Le brut réactionnel est purifié sur colonne d'alumine pour donner le composé **BA** sous forme d'huile incolore (18 mg, 0,031 mmol, 26%) dans un éluant AE/EP = 0,5/10.

HRMS (ESI^+) : calculée pour $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{NO}_3$ 610,3316; trouvée 610,3303

$[\alpha]_D = 20,7$ (c 2,05 - CH_2Cl_2)

RMN ^1H du **BA** (CDCl_3 , 400MHz)

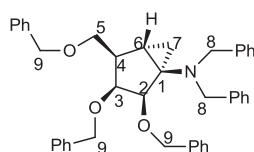
δ = 0,24 (1H, t, $^2J_{\text{H7a-H7b}} = ^3J_{\text{H7a-H6}} = 4,8\text{Hz}$, H7a), 0,41 (1H, dd, $^2J_{\text{H7b-H7a}} = 5,6\text{Hz}$, $^3J_{\text{H7b-H6}} = 8,4\text{Hz}$, H7b), 1,43 (1H, dt, $^3J_{\text{H6-H7a}} = ^3J_{\text{H6-H4}} = 4,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H7b}} = 8,4\text{Hz}$, H6), 2,65 (1H, m, H4), 3,07 (1H, dd, $^3J_{\text{H3-H2}} = 4,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H3-H4}} = 9,6\text{Hz}$, H3), 3,22 (1H, dd, $^3J_{\text{H5a-H4}} = 8,0\text{Hz}$, $^2J_{\text{H5a-H5b}} = 9,2\text{Hz}$, H5a), 3,46 (1H, dd, $^3J_{\text{H5b-H4}} = 4,0\text{Hz}$, $^2J_{\text{H5b-H5a}} = 9,2\text{Hz}$, H5b), 3,71-3,95 (4H, br, H8), 4,07 (1H, d, $^3J_{\text{H2-H3}} = 4,4\text{Hz}$,

H2), 4,28 (1H, d, $^2J_{H9a-H9b} = 11,6\text{Hz}$, H9a), 4,33 (1H, d, $^2J_{H9'a-H9'b} = 12,0\text{Hz}$, H9'a), 4,39 (1H, d, $^2J_{H9'b-H9'a} = 12,4\text{Hz}$, H9'b), 4,47 (1H, d, $^2J_{H9''a-H9''b} = 11,2\text{Hz}$, H9''a), 4,49 (1H, d, $^2J_{H9b-H9a} = 12,0\text{Hz}$, H9b), 4,78 (1H, d, $^2J_{H9''b-H9''a} = 11,2\text{Hz}$, H9''b), 7,06-7,39 (25H, m, Ph-H).

RMN ^{13}Cdu **BA** (CDCl_3 , 100MHz)

$\delta = 17,70$ (C7), 26,63 (C6), 42,77 (C4), 50,28 (C1), 57,37 (C8), 70,82 (C5), 73,02 (C9'), 73,53 (C9), 74,11 (C9''), 79,54 (C2), 81,40 (C3), 126,64 (2*C-(p)-Ph), 127,49 (C-(p)-Ph), 127,60 (4*C-(o,m)-Ph), 127,78 (C-(p)-Ph), 127,86 (2*C-(o,m)-Ph), 128,02 (C-(p)-Ph + 4*C-(o,m)-Ph), 128,37 (2*C-(o,m)-Ph), 128,40 (2*C-(o,m)-Ph), 128,45 (2*C-(o,m)-Ph), 128,48 (2*C-(o,m)-Ph), 129,03 (2*C-(o,m)-Ph), 138,37 (Cipso), 138,81 (Cipso), 139,25 (Cipso), 141,15 (2*Cipso).

Synthèse du (1R,2R,3S,4R,5S)-N,N-dibenzyl-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)bicyclo[3.1.0]hexan-1-amine (**AA**)



Même protocole que pour le composé **149b** appliqué sur le réactif **149a** (0,136 g, 0,22 mmol) pour obtenir le composé **AA** (11 mg, 0,018 mmol, 8%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI^+) : calculée pour $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{NO}_3$ 610,3316; trouvée 610,3311

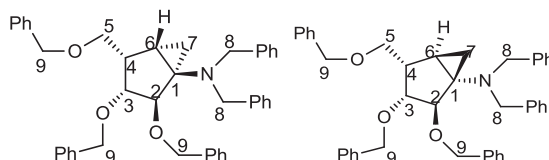
RMN ^1H d' **AA** (CDCl_3 , 400 MHz)

$\delta = 0,22$ (1H, dd, $^3J_{H7a-H6} = 4,8\text{Hz}$, $^2J_{H7a-H7b} = 5,2\text{Hz}$, H7a), 0,56 (1H, dd, $^2J_{H7b-H7a} = 5,6\text{Hz}$, $^3J_{H7b-H6} = 9,2\text{Hz}$, H7b), 1,76 (1H, dd, $^3J_{H6-H7a} = 4,4\text{Hz}$, $^3J_{H6-H7b} = 9,2\text{Hz}$, H6), 2,43 (1H, pq, $^3J_{H4-H5} = ^3J_{H4-H3} = 7,2\text{Hz}$, H4), 3,52 (1H, dd, $^3J_{H3-H2} = 4,4\text{Hz}$, $^3J_{H3-H4} = 6,8\text{Hz}$, H3), 3,75 (2H, d, $^3J = 7,2\text{Hz}$, H5), 3,76-3,85 (4H, br, H8), 4,06 (1H, d, $^3J_{H2-H3} = 4,4\text{Hz}$, H2), 4,37 (1H, d, $^2J_{H9a-H9b} = 12,0\text{Hz}$, H9a), 4,41 (1H, d, $^2J_{H9'a-H9'b} = 12,0\text{Hz}$, H9'a), 4,42 (1H, d, $^2J_{H9''a-H9''b} = 11,2\text{Hz}$, H9''a), 4,51 (1H, d, $^2J_{H9b-H9a} = 12,0\text{Hz}$, H9b), 4,56 (1H, d, $^2J_{H9'b-H9'a} = 12,0\text{Hz}$, H9'b), 4,93 (1H, d, $^2J_{H9''b-H9''a} = 11,2\text{Hz}$, H9''b), 7,05-7,44 (25H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C d' **AA** (CDCl_3 , 100MHz)

$\delta = 19,45$ (C7), 27,85 (C6), 40,50 (C4), 51,32 (C1), 70,45 (C5), 72,13 (C9), 73,34 (C9'), 74,00 (C9''), 80,26 (C2), 81,39 (C3), 126,61 (2*C-(p)-Ph), 127,17 (4*C-(o,m)-Ph), 127,28 (C-(p)-Ph), 127,54 (C-(p)-Ph), 127,57 (C-(p)-Ph), 127,98 (4*C-(o,m)-Ph), 128,02 (2*C-(o,m)-Ph), 128,24 (2*C-(o,m)-Ph), 128,34 (2*C-(o,m)-Ph), 128,45 (2*C-(o,m)-Ph), 129,09 (4*C-(o,m)-Ph), 138,61 (Cipso), 138,68 (Cipso), 139,70 (Cipso), (2*Cipso et C8 à proximité de l'azote non vu).

Synthèse du (1R,2R,3R,4S,5S)-N,N-dibenzyl-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)bicyclo[3.1.0]hexan-1-amine (**DA**)



Le protocole de cyclisation intramoléculaire est appliqué au composé **149d** (137 mg, 0,22 mmol, 1,0 eq) pour isoler deux composés **DA** (30 mg, 0,049 mmol, 22%) et **DB** (13 mg, 0,022 mmol, 10%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₄₂H₄₄NO₃ 610,3316; trouvée 610,3303

RMN ¹H de **DA** (CDCl₃, 400 MHz)

δ = 0,47 (1H, ddd, ⁴J_{H7a-H4} = 1,2Hz, ²J_{H7a-H7b} = 4,4Hz, ³J_{H7a-H6} = 8,4Hz, H7a), 0,83 (1H, pt, ³J_{H7b-H6} = ²J_{H7b-H7a} = 4,4Hz, H7b), 1,27 (1H, m, H6), 2,77 (1H, m, H4), 3,37 (1H, dd, ³J_{H5a-H4} = 6,8Hz, ²J_{H5a-H5b} = 9,2Hz, H5a), 3,48 (1H, dd, ³J_{H5b-H4} = 8,4Hz, ²J_{H5b-H5a} = 9,2Hz, H5b), 4,20 (1H, d, ³J_{H3-H4} = 6,4Hz, H3), 3,78-3,92 (5H, br, H2 + H8), 4,20 (1H, d, ²J_{H9a-H9b} = 10,4Hz, H9a), 4,31 (1H, d, ²J_{H9'a-H9'b} = 11,6Hz, H9'a), 4,34 (1H, d, ²J_{H9'b-H9'a} = 11,6Hz, H9'b), 4,35 (1H, d, ²J_{H9b-H9a} = 10,4Hz, H9b), 4,39 (2H, s, H9''), 7,07-7,33 (25H, m, Ph-H).

RMN ¹³C de **DA** (CDCl₃, 100 MHz)

δ = 17,89 (C7), 27,91 (C6), 42,89 (C4), 51,79 (C1), 57,77 (2*C8), 69,03 (C8), 71,44 (C8'), 72,42 (C8''), 82,53 (C3), 86,38 (C2), 126,60 (4*C-(o,m)-Ph), 127,56 (C-(p)-Ph), 127,61 (2*C-(p)-Ph), 127,65 (C-(p)-Ph), 127,72 (C-(p)-Ph), 127,78 (2*C-(o,m)-Ph), 127,99 (4*C-(o,m)-Ph), 128,05 (2*C-(o,m)-Ph), 128,46 (4*C-(o,m)-Ph), 129,10 (4*C-(o,m)-Ph), 138,70 (Cipso), 138,82 (Cipso), 138,84 (Cipso), 141,23 (2*Cipso)

HRMS (ESI⁺) de **DB** : calculée pour C₄₂H₄₄NO₃ 610,3316; trouvée 610,3303

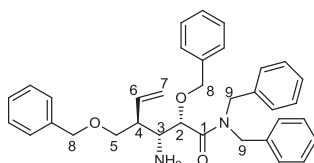
RMN ¹H de **DB** (CDCl₃, 400 MHz)

δ = 0,55 (1H, m, H7a), 0,70 (1H, m, H7b), 1,39 (1H, m, H6), 2,29 (1H, m, H4), 2,75 (1H, t, ³J_{H5a-H4} = ²J_{H5a-H5b} = 8,8Hz, H5a), 3,30 (1H, dd, ³J_{H5b-H4} = 4,4Hz, ²J_{H5b-H5a} = 8,8Hz, H5b), 3,56 (1H, t, ³J_{H3-H2} = ³J_{H3-H4} = 7,2Hz, H3), 3,68 (2H, d, ²J = 14,0Hz, 2*H8a), 3,77 (2H, d, ²J = 14,0Hz, 2*H8b), 4,18 (2H, s, H9), 4,26 (1H, d, ²J = 10,4Hz, H9'a), 4,42 (1H, d, ²J = 10,4Hz, H9'b), 4,53 (1H, d, ³J = 6,4Hz, H2), 4,71 (1H, ²J = 12,0Hz, H9''a), 4,76 (1H, ²J = 12,0Hz, H9''b), 6,94-7,49 (25H, m, Ph-H).

RMN ¹³C de **DB** (CDCl₃, 100 MHz)

δ = 16,44 (C7), 27,14 (C6), 39,18 (C4), 51,86 (C1), 57,22 (2*C8), 70,30 (C5), 72,25 (C9''), 72,58 (C9'), 73,21 (C9), 82,56 (C2), 84,66 (C3), 126,69 (2*C-(p)-Ph), 127,53 (C-(p)-Ph), 127,67 (C-(p)-Ph), 127,83 (2*C-(o,m)-Ph), 127,87 (C-(p)-Ph), 128,04 (4*C-(o,m)-Ph), 128,10 (2*C-(o,m)-Ph), 128,35 (2*C-(o,m)-Ph), 128,37 (2*C-(o,m)-Ph), 128,48 (2*C-(o,m)-Ph), 128,56 (2*C-(o,m)-Ph), 128,88 (4*C-(o,m)-Ph), 138,18 (Cipso), 138,64 (Cipso), 139,17 (Cipso), 140,73 (2*Cipso).

Synthèse du (2S,3R,4S)-3-amino-N,N-dibenzyl-2-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-enamide (**148**)



Même protocole que pour **BA** appliqué sur le composé **149e** (47 mg, 0,084 mmol, 1,0 éq). L'amine R-NH₂ libre (22 mg, 0,041 mmol, 49%) est isolée après traitement et colonne chromatographique (AE/EP = 3/7). Aucune trace de produit cyclisé.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₃₅H₃₉N₂O₃ 535,2955; trouvée 535,2932

RMN ^1H de **148** (CDCl_3 , 400 MHz)

δ = 1,87 (2H, br, NH_2), 2,54 (1H, m, H4), 3,04 (1H, dd, $^3J_{\text{H3-H2}} = 2,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H3-H4}} = 8,4\text{Hz}$, H3), 3,55 (1H, dd, $^3J_{\text{H5a-H4}} = 5,2\text{Hz}$, $^2J_{\text{H5a-H5b}} = 9,6\text{Hz}$, H5a), 3,61 (1H, dd, $^3J_{\text{H5b-H4}} = 5,6\text{Hz}$, $^2J_{\text{H5b-H4}} = 9,6\text{Hz}$, H5b), 4,12 (1H, d, $^2J_{\text{H8a-H8b}} = 11,2\text{Hz}$, H8a), 4,20 (1H, d, $^2J_{\text{H9a-H9b}} = 16,8\text{Hz}$, H9a), 4,23 (1H, d, $^2J_{\text{H9'a-H9'b}} = 14,8\text{Hz}$, H9'a), 4,43 (4H, m, H2 + 2*H8b + H9'b), 4,67 (1H, d, $^2J_{\text{H8b-H8a}} = 11,2\text{Hz}$, H8b), 4,85 (1H, dd, $^2J_{\text{H7a-H7b}} = 2,0\text{Hz}$, $3J_{\text{H7a-H6}} = 17,2\text{Hz}$, H7a), 4,96 (1H, dd, $^2J_{\text{H7b-H7a}} = 2,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H7b-H6}} = 10,4\text{Hz}$, H7b), 5,13 (1H, d, $^2J_{\text{H9'b-H9'a}} = 14,8\text{Hz}$, H9'b), 5,62 (1H, dt, $^3J_{\text{H6-H4}} = ^3J_{\text{H6-H7b}} = 10,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H7a}} = 17,2\text{Hz}$, H6), 7,00-7,43 (20H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C de **148** (CDCl_3 , 100MHz)

δ = 47,62 (C4), 48,89 (C9), 49,14 (C9'), 54,36 (C3), 71,18 (C5), 71,75 (C8), 73,23 (C8'), 75,71 (C2), 118,39 (C7), 126,57 (2*C-(o,m)-Ph), 127,42 (C-(p)-Ph), 127,65 (2*C-(o,m)-Ph), 127,72 (C-(p)-Ph), 127,89 (C-(p)-Ph), 127,99 (C-(p)-Ph), 128,44 (2*C-(o,m)-Ph), 128,46 (2*C-(o,m)-Ph), 128,49 (2*C-(o,m)-Ph), 128,90 (4*C-(o,m)-Ph), 129,12 (2*C-(o,m)-Ph), 136,52 (Cipso), 137,30 (Cipso), 137,38 (C6), 137,69 (Cipso), 138,43 (Cipso), 172,04 (C1).



N° ordre :

Thèse présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Par

CHARLIN Marc-Olivier

Sujet

**Synthèse totale de l'analogue de la puromycine bloquée en
conformation sud à partir d'une stratégie de cyclisation
intramoléculaire de Kulinkovich – De Meijere**

Soutenance prévue le XX/XX/XXXX devant la commission d'examen

MICKAEL SMIETANA

Rapporteur

ARNAUD HAUDRECHY

Rapporteur

MAURICE MEDEBIELLE

Examineur

PIERRE STRAZEWSKI

Examineur

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

Vice-président du Conseil Scientifique

Directeur Général des Services

M. François-Noël GILLY

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Philippe LALLE

M. le Professeur Germain GILLET

M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Faculté d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Directeur : M. le Professeur P. FARGE

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

Département Sciences de la Terre

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Polytech Lyon

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Institut Universitaire de Formation des Maîtres

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. le Professeur F. DE MARCHI

Directeur : M. le Professeur F. FLEURY

Directeur : Mme le Professeur H. PARROT

Directeur : M. N. SIAUVE

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Directeur : M. le Professeur A. GOLDMAN

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Directeur : Mme S. FLECK

Directeur : Mme la Professeure I. DANIEL

Directeur : M. C. COLLIGNON

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Directeur : M. P. FOURNIER

Directeur : M. G. PIGNAULT

Directeur : M. C. VITON

Directeur : M. A. MOUGNIOTTE

Administrateur provisoire : M. N. LEBOISNE

Remerciements

Cette thèse a été effectuée dans le laboratoire de chimie organique II (LCO_{II}) au sein de l'équipe SysChem dirigée par le Pr. PIERRE STRAZEWSKI. Je tiens à lui exprimer toute ma reconnaissance pour son accueil, son encadrement durant les trois années du contrat. Je le remercie également pour ses conseils avisés et pour la confiance qu'il m'a accordée ainsi que pour l'autonomie qu'il m'a permis d'acquérir.

De sincères remerciements s'adressent également au Pr. PETER GOEKJIAN, pour le profond intérêt qu'il a porté à cette thèse, pour ses remarques précieuses, ses idées, sa gentillesse au quotidien ainsi que son aide permanente.

Un grand merci également au Dr. VICTOR MARQUEZ pour ses conseils, ses idées concernant le projet ainsi que pour sa gentillesse et son accessibilité lors de nos nombreux échanges.

Messieurs MICKAEL SMIETANA (Professeur à l'Université de Montpellier 2, Institut des Biomolécules Max Mousseron), ARNAUD HAUDRECHY (Professeur à l'Université de Reims Champagne – Ardenne, UFR des Sciences Exactes et Naturelles) et MAURICE MEDEBIELLE (Directeur de recherche au CNRS, Université Claude Bernard Lyon 1) qui m'ont fait l'honneur d'être membre du jury, qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude.

De grands remerciements également pour :

- La Région Rhône-Alpes pour m'avoir accordé un financement de 3 ans.
- Dr SEBASTIEN VIDAL, Dr DAVID GUEYRARD, Dr DOMINIQUE LAFOND pour toute l'aide qu'ils m'ont apporté au quotidien me consacrant du temps et répondant à mes nombreuses interrogations.
- LYDIE RUIZ pour tes conseils et ta bonne humeur ainsi que pour l'ensemble des commandes que tu as effectué pour moi avec le sourire, sans jamais faire d'erreurs.
- Mes anciens collègues et collègues actuels :

HUU VINH TRINH, pour le soutien, les conseils et l'ensemble des discussions constructives et intéressantes que nous avons eu pendant deux ans concernant nos projets respectifs. Merci également de m'avoir remonté le moral lorsque les résultats expérimentaux ne suivaient pas.

JOSEPH D'ATTOMA, le grand bricoleur du laboratoire. Merci pour tes nombreux conseils et ton aide précieuse pour réparer les pompes, évaporateur rotatif, etc.

DAVID GOYARD, AUDRICK ROUSSET, SAMUEL HABIB, ARNAUD COMTE pour votre sens de l'humour permettant de décrocher totalement lors des pauses déjeunées.

Je remercie également l'ensemble des doctorants des laboratoires de l'ICBMS pour leur bonne humeur et leur accessibilité au quotidien ainsi que pour leur gentillesse dans nos échanges fréquents de bons procédés (Matériel, produits chimiques, etc.).

Pour finir, je souhaite plus personnellement adresser de vifs et profonds remerciements à ma compagne Cécile pour sa compréhension, et pour m'avoir remonté le moral et soutenu dans tous les moments difficiles que j'ai traversé lors de ces trois dernières années.

Je prie tous ceux que j'oublie de me pardonner mais vous savez que vous avez évidemment votre place ici.

Liste des Abréviations

A	adénosine
Å	angstrom
A2451	adénosine 2451 du PTC
A76	adénine terminale des ARNt-pep
aa	acide aminé
aa-ARNt	ARNt aminoacylé
aa-ARNtEF-Tu·GTP	complexe ternaire
ACC	1-aminocyclopropanecarboxylic acid
AcOH	acide acétique
ADA	adénine déaminase
Ade	adénine
ADN	acide désoxyribonucléique
AE ou AcOEt	acétate d'éthyle
ARN	acide ribonucléique
ARNm	acide ribonucléique messenger
ARNr	acide ribonucléique ribosomique
ARNt	acide ribonucléique de transfert
AZT	azidothymidine
B	base nucléique ou nucléobase
BAIB	diacétoxyiodobenzene
BNA	Bridged nucleic Acids
Boc	tert-butoxycarbonyl
C	cytidine
CCdA	trinucléotide
CCM	chromatographie sur couche mince
CDA	cytidine déaminase
CHCl ₃	chloroforme
CuBr.SMe ₂	bromure de cuivre complexé au diméthyl sulfide
Cyt	cytosine
DC	decoding center
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DCM	dichlorométhane
DCE	1,2-dichloroéthane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIAD	azodicarboxylate de diisopropyle

DIC	N,N'-diisopropylcarbodiimide
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
dN	déoxynucléotide
dNK	désoxyribonucléotide kinase
DP	diphosphate
DPPA	Diphenyl phosphoryl azide
EDCI	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
EF-G	facteur d'élongation G
EF-Tu	facteur d'élongation thermo instable
EP	éther de Pétrole
EtOH	éthanol
fMet	formyl méthionine
Fmoc	9-Fluorenylméthoxycarbonyl
G	guanosine
Gua	guanine
h	heure
hCNT	human Concentrative Nucleoside Transporters
hENT	human Equilibrative Nucleoside Transporters
Hex	hexane
HOBt	hydroxybenzotriazole
HRMS	spectre de masse haute résolution
HSV	Herpes Virus Simplex
Hyp	hypoxanthine
Hz	hertz
I	inosine
IF	facteur d'initiation
i.e.	c'est-à-dire
K	kinase
LNA	Locked Nucleic Acids
MeOH	methanol
Min	minute
Mp	point de fusion
MS	molecular sieves
N	ribonucléotide
NADH	nicotinamide adénine dinucléotide
NDP	nucléoside diphosphate

NDPK	nucléoside diphosphate kinase
(N)-MC	méthanocarbacycle en conformation nord
NMPK	nucléoside monophosphate kinase
NTP	nucleoside triphosphate
NOE	Nuclear Overhauser Effect
PAN	puromycine aminonucléoside
PCC	pyridinium chlorochromate
PDC	pyridinium dichromate
Pi	phosphate
PPi	pyrophosphate
ppm	partie par millions
PRPP	phosphoribosylpyrophosphate
PTC	Peptidyl Transfer Center
Pyr	pyridine
R _f	rapport frontal
RMN	résonance magnétique nucléaire
RN	ribonucléoside
RT	reverse transcriptase
rt	room temperature
RX	rayons X
S	Svedberg
SD	Shine Dalgarno
SM	spectre de masse
(S)-MC	méthanocarbacycle en conformation sud
T	thymidine
TA	température ambiante
Taddol	ligand énantio pure de titane
TBAI	tetrabutylammonium iodide
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBDMS	tert-butyldimethylsilyl
TBDPS	tert-butyldiphenylsilyl
TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
THF	tétrahydrofurane
Thy	thymine
TMEDA	N,N,N',N'-tétraméthyléthylènediamine
Tol	Toluène
TP	triphosphate
U	uridine

U2620	uridine 2620 du PTC
UCK	uridine-cytidine kinase
Ura	uracile
3'-UTR	three prime untranslated region

Résumé de la thèse

Isolé d'une bactérie, *Streptomyces alboniger*, la puromycine est un nucléoside antibiotique naturel du fait de sa ressemblance structurale avec l'adénosine terminale de l'extrémité 3' de l'ARNt - aminoacyl. Grâce à cette similarité, cette petite molécule, qui peut diffuser au sein du site A (actif) du ribosome, a la faculté d'inhiber la synthèse protéique. La puromycine est exploitée seulement comme outils pour la recherche fondamentale. En effet, elle n'a encore jamais été exploitée à des fins thérapeutiques chez l'homme car elle est à l'origine de la métabolisation d'un produit toxique.

A la suite des travaux du Dr Benoit Michel sur l'analogue nord de la puromycine, l'objectif du projet a été de confectionner un analogue carbocyclique de la puromycine, dont le ribofuranose est bloqué en conformation sud à l'aide d'un pont cyclopropane. L'étape ultérieure serait le test et la comparaison de l'activité dans le ribosome de la molécule obtenue avec celle des analogues précédemment synthétisés. De plus, ces études biochimiques pourraient démontrer si l'équilibre conformationnel du ribofuranose participe ou non à la catalyse du transfert peptidique au même titre que l'hydroxyle 2' de l'A2451 du peptidyle transférase center.

Dans la synthèse énantiosélective de l'analogue sud de la puromycine, la plus grande difficulté vient de l'introduction stéréosélective de l'azote se trouvant en jonction de cycle à 3 et 5 chaînons. Dans le but de mettre au point une synthèse la plus courte possible nous avons décidé de former le carbocycle contenant l'azote correctement installé en une seule étape dite de cyclisation intramoléculaire de Kulinkovich – De Meijere. Dans le cas idéal ou la réaction marche convenablement, l'ensemble des 5 centres asymétriques présents de la molécule serait dans la stéréochimie optimale pour la suite de la synthèse.

Après de nombreux problèmes, l'objectif directeur du projet a été quelque peu modifié mais est resté l'essai, voir l'optimisation de cette réaction intramoléculaire dans le but de confirmer ou d'infirmer la validité du chemin réactionnel choisi dès le départ.

Mots Clés : Synthèse, Puromycine, Nucléosides, Méthanocarbacycle, Ribosome, Kulinkovich-De Meijere, Transfert peptidique.

Manuscript Abstract

Title of the PhD Manuscript:

Isolated by a bacterium, *Streptomyces Alboniger*, the puromycine is a natural nucleoside antibiotic because of its structural similarity with the terminal adenosine of the extremity 3' of the ARNt-aminoacyl. Thanks to this resemblance, this small molecule, which can spread within the site A of the ribosome, is able to inhibit the protein synthesis. The puromycine is used only as tools for the basic research. Indeed, it was still never run in therapeutics purposes insofar as it is at the origin of the metabolization of a toxic product.

Following the work of Dr Benoit Michel on the north analogue of the puromycine, the aim of the project is to synthesize a carbocyclique analogue of the puromycine, whose ribofuranose is blocked in south conformation by means of cyclopropyl bridge. The later step would be the test and the comparison of the activity in the ribosome of the molecule obtained with that of analogues previously synthesized. Furthermore, these biochemical studies could demonstrate if the conformational equilibrium of the ribofuranose participates or not in the catalysis of the peptide transfer as well as the hydroxyl 2' of A2451 of the peptidyle transferase center.

In the enantioselective synthesis of the south analogue of the puromycine, the highest difficulty comes from the stereoselective introduction of the nitrogen which is found in junction of cycle in 3 and 5 links. With the aim of working out the shortest possible synthesis we decided to form the carbocycle bicyclo[3,1,0]hexane, with the nitrogen correctly set up, in a single step called intramolecular Kulinkovich-De Meijere cyclization. In the ideal case the reaction works suitably, all five asymmetrics contiguous centers of the carbocycle would be obtained in the optimal stereochemistry for next step of the synthesis.

After numerous problems, the guiding objective of the project was a little modified but stayed the try and the optimization of this intramolecular reaction with the aim of confirming or invalidating the cogency of the reactive pathway chosen from the beginning.

Keywords: Synthesis, Puromycin, Nucleosides, Methanocarbacycle, Ribosome, Kulinkovich-De Meijere Coupling, Peptide Transfer.

Sommaire

Remerciements	5
Liste des Abréviations	7
Résumé de la thèse	11
Manuscript Abstract	12
Sommaire	13
Chapitre 1 - Introduction au projet de thèse	21
A. La biosynthèse des protéines	21
A.I. Un code génétique universel pour tous les êtres vivants	21
A.I.1. La protéine résultat de l'expression des gènes	21
A.I.2. L'Acide ribonucléique messager : ARNm	21
A.I.3. Notion de codon et de code génétique	22
A.II. Présentation des acteurs de la traduction	23
A.II.1. Les ribosomes	23
A.II.1.1. Constitution des ribosomes eucaryotiques et procaryotiques	23
A.II.1.2. Structure et caractéristiques	24
A.II.2. Les Acides ribonucléiques de transfert : ARNt	25
A.II.2.1. Structure des ARNt	25
A.II.2.2. Principaux rôles des ARNt	26
A.II.2.3. Activation des aminoacides	26
A.III. La biosynthèse des protéines	28
A.III.1. Description du processus	28
A.III.2. Formation de la liaison peptidique	30
A.III.2.1. Formation de la liaison peptidique par aminolyse	30
A.III.2.2. Formation d'intermédiaire tétraédrique lors du transfert peptidique	31
A.III.2.3. Etat de transition probable pour la réaction de transfert peptidique	32
A.III.3. Stratégies évoquées pour la catalyse du transfert peptidique	33

A.III.3.1. L'origine entropique	33
A.III.3.2. Rôle de la molécule d'eau dans le transfert peptidique	34
A.III.3.3. L'hydroxyle 2' de l'A76 de l'ARNt-peptidyle	34
A.III.3.4. Le rôle de l'A2451 puis de son hydroxyle en position 2'	35
A.III.3.4.a. Travaux de Yarus puis de Strobel	35
A.III.3.4.b. Rôle de l'hydroxyle 2' de l'A2451	36
B. La Puromycine : inhibiteur du transfert peptidique	38
B.I. Généralité sur la Puromycine	38
B.I.1. Définition, origine, et activités	38
B.I.2. Mode d'action de la Puromycine	39
B.I.3. Activités biologiques de la Puromycine	40
B.I.4. Les groupes fonctionnels de la Puromycine nécessaires à son activité biologique	41
B.II. Toxicité de la Puromycine	42
B.II.1. Formation des ribonucléotides et des désoxyribonucléotides	43
B.II.1.1. Synthèse des ribonucléotides par la voie <i>de Novo</i>	43
B.II.1.1.a. Synthèse des ribonucléotides pyrimidiques	43
B.II.1.1.b. Synthèse des ribonucléotides puriques	44
B.II.1.2. Synthèse des ribonucléotides par la voie de récupération	46
B.II.1.3. Enzymes de phosphorylation des ribonucléotides	46
B.II.2. D'où vient la toxicité de la Puromycine ?	48
B.II.2.1. PAN aminonucléoside : molécule toxique induite par la puromycine	48
B.II.2.2. Explication de sa formation dans l'organisme	48
C. Nucléosides à Conformation Bloquée Nord et Sud	50
C.I. Equilibre conformationnel des ribonucléosides	50
C.I.1. Introduction	50
C.I.2. Explication des équilibres pseudo-rotationnels du ribofuranose	51
C.I.3. Nucléosides restreints en conformation nord	53
C.I.4. Nucléosides restreints en conformation sud	56

C.I.5. Quelques nucléosides en conformation est.....	58
C.II. Pourquoi l'utilisation du bicyclo[3,1,0]hexane comme bio-isostère des conformations du ribofuranose.....	59
C.II.1. Conformations pseudo-bateau exclusives	60
C.II.2. Annuaire des divers nucléosides carboné Nord et Sud déjà synthétisés	62
C.II.3. Utilisation biochimique des composés (S), (N)-méthanocarba-nucléosides.....	64
C.II.3.1. Généralité	64
C.II.3.2. Kinase virale telle que HSV-tk	65
C.II.3.3. Kinase cellulaire.....	67
D. Objectifs de la thèse.....	68
D.I. Stratégies proposées pour la catalyse du transfert peptidique dans les différents sites ribosomales.....	68
D.I.1. Influence de la conformation du ribofuranose de l'adénosine terminale de l'ARNt-aminoacylé sur la catalyse peptidique au sein du site A du ribosome.....	69
D.I.1.1. Conformation adoptée par le ribofuranose au sein de l'ARNt-aminoacylé en solution et du complexe ternaire	69
D.I.1.2. Conformations probables adoptées par le ribofuranose au sein du site A du ribosome	70
D.I.2. Hypothèse du laboratoire sur la catalyse du transfert peptidique dans le ribosome.....	71
D.II. Bibliothèque des analogues de la puromycine à conformations bloquées nord et sud déjà synthétisés en série ribo et désoxyribo	73
D.II.1. Généralité sur les analogues bicycliques ciblés et déjà synthétisés	73
D.II.2. Synthèse de l'analogue nord de la puromycine (2008) ^[115a]	74
D.II.3. Voies de synthèses envisagées pour l'analogue sud de la Puromycine	76
D.II.3.1. A partir de la délocalisation d'une double liaison d'un intermédiaire avancé de la synthèse du composé nord.....	77
D.II.3.2. A partir d'une réaction de métathèse cyclisante pour former le cycle carboné à 5 chaînons.....	79
D.II.3.2.a. Aspect rétro-synthétique de cette méthodologie	79
D.II.3.2.b. Voie envisagée de l'analogue sud par l'intermédiaire de Jeong	80

D.II.3.3. A partir d'une réaction de Kulinkovich – De Meijere pour la formation d'un bicyclo[3,1,0]hexane en une seule étape	82
D.II.3.3.a. Troisième rétro-synthèse envisagée	82
D.II.3.3.b. Synthèse de l'analogue sud par la voie de Kulinkovich – De Meijere	83
Chapitre 2 : Mise au point d'une voie de synthèse totale et efficace pour les précurseurs de type Kulinkovich	85
A. Ajout du groupement vinyloxy par substitution nucléophile sur un carbone sp^3 possédant un groupement partant	85
A.I. Essai de vinylation sur l'amide ciblé	85
A.I.1. Aspect rétro-synthétique de l'amide visé	85
A.I.2. Ouverture de la lactone par la Dibenzylamine	86
A.I.2.1. Exploration des conditions de la littérature à disposition	86
A.I.2.2. Exploration des différentes conditions utilisées pour l'ouverture	86
A.I.2.2.a. Sans utiliser de base ni acide de Lewis pour coordonner l'amine	86
A.I.2.2.b. Ouverture préalable de la lactone pour former le carboxylate	87
A.I.2.2.c. Par augmentation de la nucléophilie de la dibenzylamine : formation in situ de l'ion dibenzylamidure à l'aide d'une base	87
A.I.3. Formation d'un bon groupement partant sur l'hydroxyle secondaire de l'amide	88
A.I.3.1. Essai de méthylation/tosylation	88
A.I.3.2. Substitution one-pot du méthylate formé par un magnésien	89
A.I.4. Synthèse de la (2R,3R,4R)-N,N-dibenzyl-2,3,5-tris(benzyloxy)-4-hydroxypentanoylamide	91
A.I.4.1. Voie de synthèse employée pour former l'amide tertiaire tribenzylé	91
A.I.4.2. Essai de formation d'un groupement partant sur l'hydroxyle en position 4	91
A.II. Essai de création de liaison C-C à partir d'un hydroxyle sur un modèle simplifié	92
A.II.1. Préparation des composés ciblés	92
A.II.2. Essais de vinylation sur les composés méthylates, tosylates, triflates et halogénés	93
A.II.3. Recherche bibliographique plus ciblée	94
A.II.4. Protocole de Kambe et protocole de Liu	95
A.II.4.1. Application du protocole de Kambe sur le 4-Phényl-2-butanol	95

A.II.4.2. Application du protocole de Kambe sur un modèle issu de la chimie des sucres ...	95
A.II.4.3. Application du protocole de Liu sur le 4-Phényl-2-butanol.....	96
A.II.4.4. Résultat obtenu sur le composé modèle issu de la chimie des sucres	96
B. Obtention du motif alcool homo-allylique à partir du glycéraldéhyde	97
B.I. Obtention du motif alcool homoallylique à partir d'une addition stéréosélective du cuprate de vinyle sur un époxyde.....	97
B.I.1. Aspect rétro-synthétique de cette stratégie	97
B.I.2. Formation de l'alcool allylique nécessaire à la réaction de Sharpless.....	98
B.I.3. Epoxydation du composé 57 dans les conditions de Sharpless	99
B.I.4. Attaque stéréosélective d'un cuprate de vinyle sur l'époxyde : essai d'optimisation de la réaction	100
B.I.4.1. Etat de l'art	100
B.I.4.2. Conditions expérimentales et rendement obtenu.....	101
B.II. Obtention du motif homoallylique à partir de la chimie d'Evans	103
B.II.1. Etat de l'art et explication rétro-synthétique	103
B.II.2. Synthèse du motif homoallylique à l'aide de la chimie d'Evans	104
B.II.3. Réduction et rejet de la copule d'Evans	107
B.III. Obtention du motif homo-allylique à partir d'une réaction de Barbier sur le Glycéraldéhyde : Purification de 4 diastéréoisomères différents	107
B.III.1. Aspect rétro-synthétique et état de l'art.....	107
B.III.2. Sélectivité de la réaction de Barbier	108
B.III.3. Séparation des diastéréoisomères obtenus	109
B.IV. Conclusion sur la construction de motif alcool-homoallylique	110
B.IV.1. Avantages et difficultés rencontrées.....	110
B.IV.2. Perspectives et amélioration envisagée à l'aide de la littérature	111
C. Benzylation des différents composés obtenus et déprotection du diol-1,2.....	112
C.I. Benzylation des composés obtenus	112
C.II. Comparaison des composés benzylés - vérification des stéréochimies	113
C.III. Inversion de la stéréochimie du carbone C3 – insertion d'un azido	115

C.III.1. Mitsunobu avec DPPA.....	115
C.III.2. Par substitution de bons groupements partants.....	116
C.III.3. Oxydation – réduction	118
D. Différenciation de la réactivité des hydroxyles du diol-1,2.....	118
D.I. Essai de déprotection sélective de benzyldène.....	118
D.I.1. Etat de l’art.....	118
D.I.2. Conditions utilisées et résultats obtenus.....	119
D.II. Essai d’oxydation sélective de l’hydroxyle primaire du diol en acide carboxylique.....	120
D.III. Libération de la réactivité de l’hydroxyle primaire par protection et déprotection sélective	121
D.III.1. Cas du (2R,3R,4R)-3-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)méthyl)hex-5-ène-1,2-diol	121
D.III.2. Cas des trois autres diastéréoisomères et de l’azido	122
E. Oxydation de l’alcool primaire obtenu et conversion des acides carboxyliques en amide	122
E.I. Bibliographie	122
E.I.1. Méthode traditionnelle du PDC dans le DMF humide	123
E.I.2. Oxydation en deux temps dont la 2 ^{ème} est l’oxydation de Pinnick	123
E.I.3. Oxydation à l’aide d’une combinaison BAIB et TEMPO en condition aqueuse.....	124
E.II. Oxydation de l’alcool primaire en acide carboxylique.....	126
E.II.1. Oxydation de l’alcool primaire à l’aide du PDC	126
E.II.2. Oxydation de l’alcool primaire à l’aide d’un mélange BAIB/TEMPO.....	126
E.III. Formation de l’amide tertiaire dibenzylé à partir de l’acide carboxylique	127
F. Tableau récapitulatif des 5 amides diastéréoisomères synthétisés et rendement global	128
G. Méthode pour obtenir les cyanohydrines ciblées	129
G.I. Analyse rétro-synthétique pour la formation de cyanohydrines à hautes valeurs ajoutées ..	129
G.II. A partir d’addition de cyanure sur un aldéhyde.....	129
G.III. A partir de la déshydratation d’un amide R-C(O)-NH ₂	131
G.IV. Migration de cyclohexyldène.....	132
Chapître 3 : Confection du bicyclo[3,1,0]hexane en une seule étape à l’aide d’une étape de Kulinkovich – De Meijere à partir des amides synthétisés	133

A. Historique de la réaction de Kulinkovich	133
A.I. Présentation de la réaction.....	133
A.II. Mécanisme de formation des cyclopropanols	133
A.III. Exemple de formation de cyclopropanols pour la synthèse totale de produits naturels	134
A.IV. Propriétés de la réaction de Kulinkovich.....	135
A.IV.1. Exemple de formation de cyclopropanols substitués par variation du magnésien	135
A.IV.2. Réaction de Kulinkovich par échange de ligands avec les oléfines	136
A.IV.3. Kulinkovich sur des amides tertiaires et sur des nitriles	138
A.IV.3.1. Motif cyclopropylamine	138
A.IV.3.2. Réaction de Kulinkovich – De Meijere	139
A.IV.3.2.a. Mécanisme et application de la réaction à des substrats simples.....	139
A.IV.3.2.b. Réaction de Kulinkovich – De Meijere sur des substrats oléfiniques	140
A.IV.3.3. Réaction de Kulinkovich dans les conditions de Bertus – Szymoniak.....	142
A.IV.3.4. Exemples de transformation de cyclopropylamines	143
B. Réaction de Kulinkovich intramoléculaire	145
B.I. Conditions de Kulinkovich sur les esters pour la formation de lactones macrocycliques....	145
B.II. Kulinkovich – De Meijere intramoléculaire sur les fonctions amides pour la formation de composés bicycliques	145
B.II.1. Confection de bicyclo[3,1,0]hexane à amine endocyclique.....	146
B.II.2. Confection de bicyclo[3,1,0]hexane à amine exocyclique.....	147
B.III. Conditions de Bertus – Szymoniak sur les fonctions nitriles adaptées à la formation de bicyclo[3,1,0]hexane	148
C. Essai de Kulinkovich – De Meijere sur les substrats précédemment confectionnés	149
C.I. Synthèse d'un composé dit modèle pour la cyclisation de Kulinkovich	149
C.II. Essai sur l'ensemble des amides synthétisés au chapitre 2	150
C.III. Optimisation de la réaction	153
C.III.1. Source de titane.....	153
C.III.2. Le magnésien	153
C.III.3. Conditions usuelles de temps, température et de solvant.....	154

C.III.4. Le substrat de départ : La cyanohydrine protégée	154
Conclusion Générale et Perspectives.....	155
Table de Références	157
Chapitre 4 : Partie Expérimentale : Description des composés synthétisés	167

Chapitre 1 - Introduction au projet de thèse

A. La biosynthèse des protéines

A.I. Un code génétique universel pour tous les êtres vivants

A.I.1. La protéine résultat de l'expression des gènes

L'information génétique de tout être vivant est contenue, intégralement dans toutes les cellules sans exception, sous forme de gènes. Les gènes situés au sein du noyau des cellules sont contenus sur des chromosomes et stockés sous la forme d'ADN (acide désoxyribonucléique). La synthèse de protéines est une gigantesque machinerie moléculaire traduisant l'information génétique sous forme de macromolécules composées d'une ou plusieurs chaînes d'acides aminés liées entre elles par des liaisons peptidiques, appelées protéines. La synthèse des protéines s'effectue au niveau des ribosomes qui se trouvent soit en liberté au sein du cytoplasme soit liés aux membranes des organelles de chaque cellule (environ 20 000 par cellules).

A.I.2. L'Acide ribonucléique messenger : ARNm

L'ARNm est une copie simple brin d'une région codante d'un gène encadré de deux régions non codantes, appelées région UTR contenant seulement des signaux d'expression ou de maturation de l'ARN (Figure 1). La coiffe et la queue poly (A) situées respectivement aux extrémités 5' et 3' sont des parties permettant de stabiliser le polymère d'ARNm et facilitant sa circulation du noyau de la cellule vers le cytoplasme ainsi que le recrutement des ribosomes (lieu de la traduction de l'ARNm en protéines).



Figure 1 : Schéma simplifié d'un ARNm

L'ARNm est synthétisé dans le noyau des cellules eucaryotiques (les cellules procaryotiques n'ont pas de noyaux) sous la forme de polymères de 3',5'-phosphodiester d'acides ribonucléiques durant le processus de transcription, qui constitue l'étape préliminaire essentielle de la biosynthèse des protéines. Ce polymère est composé d'acides ribonucléiques dont les bases azotées sont l'adénine (A) complémentaire de l'uracile (U), et la guanine (G) complémentaire de la cytosine (C). L'entité

ribonucléotide est considérée comme le monomère. Elle est composée d'un résidu D-ribofuranose lié par son carbone (C1') à l'une des 4 bases azotées (Figure 2) ainsi qu'à un phosphate par l'intermédiaire d'une liaison phosphodiester permettant de faire le pont entre l'hydroxyles 3' et l'hydroxyle 5' d'un second ribonucléotide.

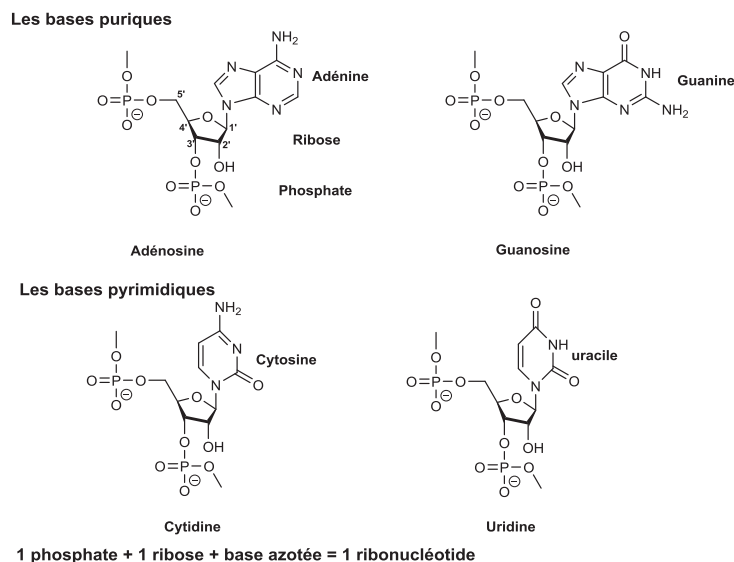


Figure 2 : Les 4 nucléotides composants de l'ARN

Le caractère simple brin de l'ARNm n'empêche pas les repliements du polymère sur lui-même. Il peut parfois adopter des formes très structurées faisant intervenir des complémentarités de bases azotées dit de Watson et Crick^[1].

A.1.3. Notion de codon et de code génétique

Le code génétique est le moyen utilisé pour faciliter la traduction du matériel génétique en protéines. Il établit une relation entre un triplet de nucléotides (appelé plus couramment codon) et un acide aminé. La traduction se passe au niveau du ribosome où arrive l'ARNm venant d'être transcrit à partir de l'ADN. Lors de la phase de traduction de l'ARNm en protéines, le ribosome est chargé de décoder cet enchainement, codons après codons, pour lier le bon acide aminé à la protéine en formation au bon moment. L'assemblage des protéines se fait donc acide aminé après acide aminé de son extrémité N-terminale à son extrémité C-terminale dans le plus grand respect de la séquence de bases nucléotidiques de l'ARNm. La protéine, ainsi formée, aura t-elle la séquence d'acides aminés définie par l'ARNm et va pouvoir adopter la structure tridimensionnelle nécessaire à sa fonction dans l'organisme.

Les ARNm contiennent 4 bases nucléotidiques (A, C, G et U) différentes, ce qui définit en terme mathématique $4^3 = 64$ codons différents (Tableau 1), codant pour 22 acides L-aminés naturels

ditions protéinogéniques plus 3 codons stop (UAA, UAG, UGA) qui déclenchent l'arrêt de la traduction par le ribosome et la libération de la protéine traduite. Deux parmi les 22 acides aminés, la sélénocystéine et la pyrrolysine^[2], sont définies comme mineures et sont insérées de façon spécifique au niveau de certains codons stop. Le fait qu'il existe 64 codons pour une vingtaine d'acides aminés entraîne une redondance du code génétique. Un même acide aminé peut donc être traduit par plusieurs codons (jusqu'à 6 pour la leucine) ou par un seul (UGG pour le tryptophane).

		deuxième base				
		U	C	A	G	
extrémité 5'	U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA Stop UAG Stop	UGU } Cys UGC } UGA Stop UGG Trp	extrémité 3'
	C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CGG }	
	A	AUU } AUC } Ile AUA } AUG Met	ACU } ACC } Thr ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	
	G	GUU } GUC } Val GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } GGC } Gly GGA } GGG }	

Tableau 1 : Correspondance des 64 codons avec les différents acides aminés

Ce qui est très intéressant c'est que le code génétique est exactement le même pour tous les êtres vivants, cela suggère que tous les êtres vivants actuels sont issus de la même branche généalogique et que leur ancêtre commun utilisait déjà ce code génétique il y a des millions d'années.

A.II. Présentation des acteurs de la traduction

A.II.1. Les ribosomes

A.II.1.1. Constitution des ribosomes eucaryotiques et procaryotiques

Comme préalablement précisé, les ribosomes sont les machines moléculaires complexes responsables de la synthèse des protéines par traduction de l'ARNm. Ce sont des complexes de types ribonucléoprotéiques présents au sein du cytoplasme des cellules eucaryotes et procaryotes (20 000 par cellule).

Chez les bactéries la taille des ribosomes est d'environ 18 nm de diamètre ce qui se traduit par un coefficient de sédimentation de 70S (S=Svedberg (unité de sédimentation)). Chez les eucaryotes les ribosomes se caractérisent par une taille légèrement supérieure (80S). A l'intérieur est contenu 65% d'ARN ribosomique et 35% de protéines ribosomiques. Alors que les protéines semblent ne pas jouer

un rôle déterminant, l'ARNr porte l'activité catalytique et joue un rôle crucial dans la structure et le maintien de l'intégrité des ribosomes. Un ribosome fonctionnel (eucaryotique ou procaryotique) est capable de se dissocier en deux sous-unités appelées grande sous unité (50S) et petite sous unité (30S). Lors de la traduction, la petite sous-unité joue le rôle de décodeur de l'ARNm tandis que la plus grande se charge d'agréger les acides aminés pour former la protéine ciblée.

A.II.1.2. Structure et caractéristiques

La structure des ribosomes est divisée en deux sous-unités. La grande sous-unité est composée de trois sites bien distincts appelés E, P et A (Figure 3) :

- Le site A (A pour aminoacide) est l'endroit dans lequel un ARNt porteur du bon acide aminé va venir se fixer par reconnaissance de codon – anticodon de la séquence d'ARNm.
- Le site P (P pour peptide) est l'endroit où est stocké l'ARNt porteur de la chaîne peptidique en cours d'élongation.
- Le site E (E pour Exit) est le canal par lequel est libéré les ARNt déacétylés qui ont déjà livrés et accrochés leur acide aminé.

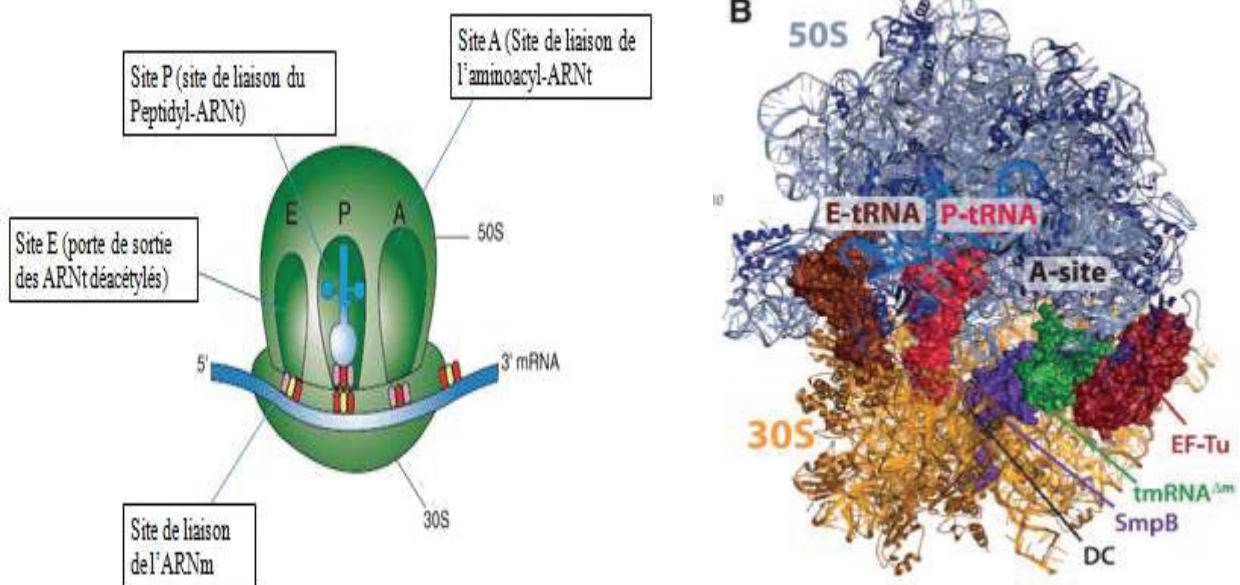


Figure 3 : Schéma simplifié d'un ribosome (3A) et vue tridimensionnelle du ribosome en cours de lecture d'ARNm (3B)

L'énergie nécessaire à l'avancement du ribosome sur le brin d'ARNm lors de la traduction est fournie par l'hydrolyse de GTP en GDP + Phosphate inorganique (Pi).

A.II.2. Les Acides ribonucléiques de transfert : ARNt

A.II.2.1. Structure des ARNt

Les acides ribonucléiques de transfert (ARNt) sont des molécules simples brins d'ARN plutôt courtes composés de 70 à 100 nucléotides jouant un rôle capital lors de la synthèse des protéines. Leur structure diffère très peu d'une espèce vivante à une autre. Leur forme est très spécifique et très facilement reconnaissable, grâce à leurs appariements intramoléculaires de types liaisons H (Watson et Crick) à grandes distances, donnant au brin d'ARN une structure repliée sur elle-même (Figure 4). Il existe 61 codons différents, au moins un spécifique pour chacun des 20 acides aminés. Les ARNt capables de véhiculer le même acide aminé, sont appelés ARNt iso-accepteurs. Parmi ces ARNt iso-accepteurs, certaines paires (codons – anticodons) se trouvent très fréquemment. Les paires les plus fréquemment utilisées sont généralement traduites très rapidement et la correspondance codons - anticodons semble nettement moins bonne que la correspondance des paires rares, qui sont par ailleurs plus longues à traduire. Par conséquent, la cinétique d'incorporations d'acides aminés dans une protéine naissante est directement reliée à la fidélité de la traduction et donc à la fréquence d'acides aminés erronés introduits.

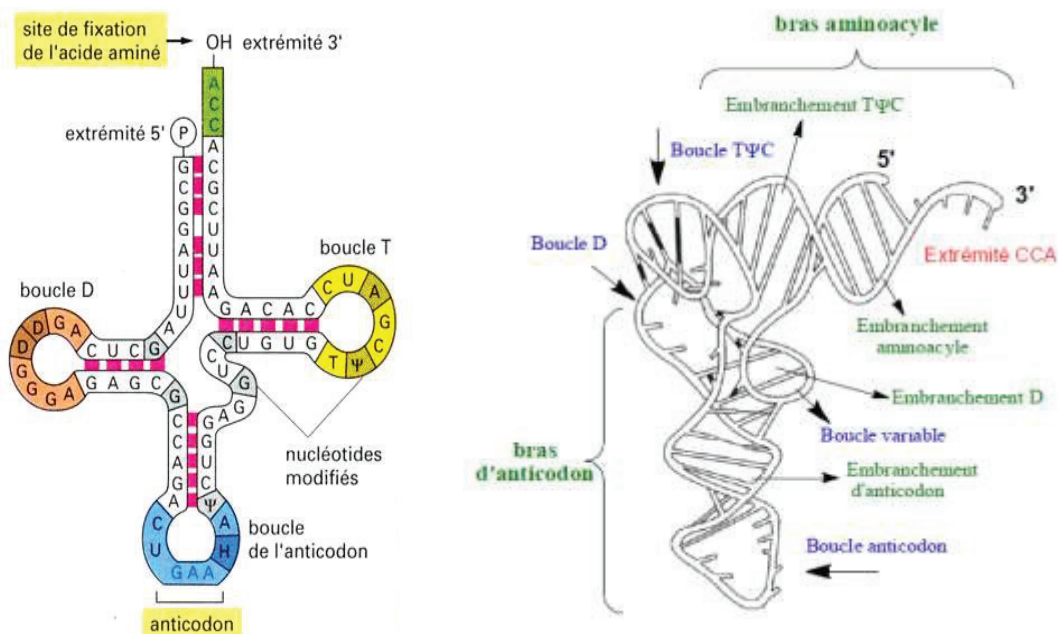


Figure 4 : Exemples de repliement d'ARNt sous formes simplifiée (4A) et tridimensionnelle (4B)

Les appariements intramoléculaires permettent de distinguer dans les ARNt 4 boucles (appelées feuille de trèfle en structure secondaire) ayant des fonctions bien définies.

- Le bras accepteur portant les extrémités 5' et 3' en charge de la liaison à l'acide aminé spécifique.

- Le bras anticodon ou tige inférieure qui se termine par l'anticodon, site de reconnaissance de l'ARNm.
- Les bras T et D nommés en raison de la présence dans leur séquence de nucléotides modifiés avec une base différente des bases azotées conventionnelles A, G, C et U. La séquence du bras T porte des ribothymidine (T) alors que la séquence du bras D contient de la dihydrouridine (D).

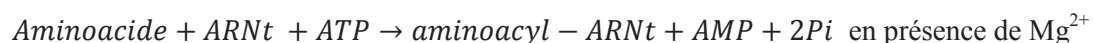
Le repliement de ces 4 tiges prend une forme en L très prononcée qui provient d'un appariement coaxial deux-à-deux des boucles. En effet, le bras T et le bras D forment des liaisons H très stabilisantes permettant le repli des ARNt dans cette forme. Par conséquent, ces bras forment un angle proche de 90°C. Ce repli permet néanmoins d'avoir l'anticodon et le site de fixation de l'acide aminé aux 2 extrémités du L majuscule (Figure 4B).

A.II.2.2. Principaux rôles des ARNt

Chaque ARNt existant est spécifique d'un seul acide aminé (un acide aminé peut être spécifique à plusieurs ARNt). Ils convoient les acides aminés du cytoplasme jusqu'au site A du ribosome en formant avec lui une liaison ester sur son extrémité 3'OH. Une fois dans le site A du ribosome, il est reconnu par l'ARNm (sous forme de complexe ternaire) à l'aide de la séquence de 3 nucléotides (spécifiques à l'acide aminé fixé) se trouvant sur la boucle de l'anticodon (figure 4B). En cas de correspondance anticodon – codon de l'ARNm, l'acide aminé est introduit dans la chaîne polypeptidique en construction et l'ARNm avance vers un nouveau codon. L'ARNt est ensuite régénéré afin de pouvoir véhiculer ultérieurement un nouvel acide aminé spécifique.

A.II.2.3. Activation des aminoacides

Pour permettre la formation de la liaison peptidique au niveau des sites P et A du ribosome, les acides aminés nécessitent d'être activés et de répondre à la correspondance codon – anticodon de l'ARNm. Ces deux conditions sont satisfaites lorsque l'ensemble des 20 acides aminés différents se fixe sur une aminoacyl-ARNt synthétase qui joue le rôle de molécules adaptatrices. Cette activation se passe dans le cytoplasme et nécessite les 20 acides aminés ainsi qu'une vingtaine d'aminoacyl-ARNt synthétases et plus d'une trentaine d'ARNt. Elle est catalysée par l'hydrolyse d'une molécule de GTP et par des cations Mg^{2+} (Schéma 1).



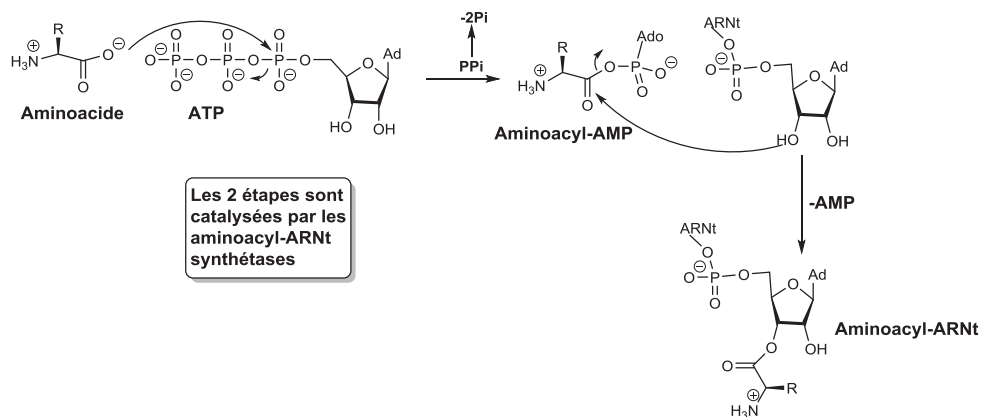


Schéma 1 : Schéma montrant la formation en deux étapes de l'aminocyl-ARNt

La formation des aminocyl-ARNt est le résultat de deux étapes, catalysée par les enzymes aminocyl-ARNt synthétases se passant sur le site actif de l'enzyme. La première étape est l'attaque de l'acide aminé sous forme zwitterionique sur le phosphore électrophile de l'ATP formant un aminocyl-AMP qui est suffisamment activé pour subir l'attaque (S_N^2) de l'hydroxyle 2' ou 3' de l'ARNt, sélectif à l'acide aminé, pour former l'aminocyl-ARNt. Le moteur de la réaction réside dans l'intervention d'une molécule d'ATP et l'hydrolyse de deux liaisons pyrophosphates de hautes énergies. Il semble bon de noter que chaque acide aminé est non seulement spécifique d'un ou plusieurs aminocyl-ARNt mais aussi spécifique d'une seule aminocyl-ARNt synthétase.

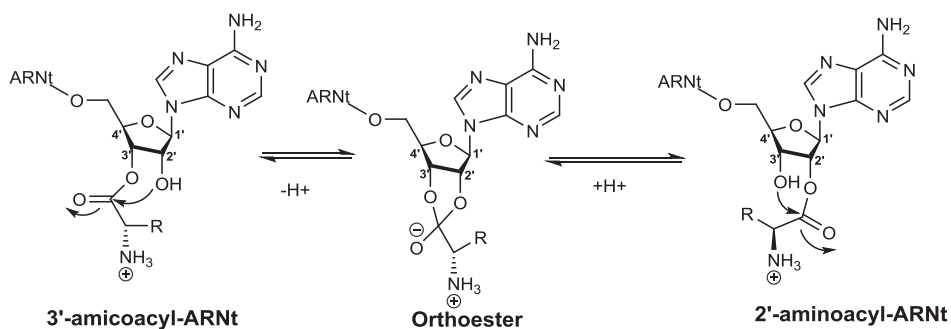


Schéma 2 : Isomérisation des aminocyl-ARNt

L'acide aminé se lie à l'adénosine terminale (A76) sous forme de liaison ester au niveau de l'hydroxyle 2' ou 3' de l'ARNt et cette étape est catalysée par deux classes d'ARNt-synthétases. Il en existe deux classes, dont l'une est chargée d'aminocycler le 3'-OH et l'autre, le 2'-OH de l'A76 terminale. Ceci suggère que l'adénosine A76 est conservée dans l'ensemble des ARNt existants. Dans l'absence de complexe acide aminé-ARNt-synthétase, il est possible d'observer l'isomérisation rapide des 2'-aminocyl-ARNt et 3'-aminocyl-ARNt in vitro (Schéma 2)^[3]. Quelque soit la position où est ajouté l'acide aminé lors de son activation, celui-ci migre sur la position 3' lors de la formation du complexe ternaire intervenant dans l'élongation. In-vivo, il existe aucun ARNt-acide aminé libre. En

effet, il est toujours complexé à une enzyme soit sous forme de complexe acide aminé-ARNt-synthétase, soit sous forme de complexe ternaire.

En conséquence, des calculs ont prouvé qu'une synthétase n'incorporerait qu'un mauvais aminoacide toutes les 10^4 ou 10^5 incorporations. Une fois les complexes ternaires formés, les acides aminés peuvent être convoyés vers les sites actifs du ribosome afin d'être incorporés au moment opportun (sous forme de complexe ternaire) dans la chaîne polypeptidique.

A.III. La biosynthèse des protéines

A.III.1. Description du processus

Les protéines sont fabriquées en fonction des besoins des êtres vivants, transportées vers leur centre d'application et dégradées lorsqu'elles ne sont plus nécessaires. La biosynthèse des protéines se localise dans le ribosome. L'ARNm confère les plans de fabrication tandis que le ribosome est considéré comme l'industrie des êtres vivants. C'est lui qui est responsable de la transformation du plan de synthèse (ARNm) en macromolécules biologiques (50 acides aminés au moins) à structures tridimensionnelles complexes dont le rôle est d'assurer la majorité des fonctions cellulaires : catalytiques (enzyme), expression des gènes (facteurs de transcription), structurelles, etc.

Il est important de signaler que les deux sous-unités du ribosome vont jouer des rôles distincts lors de la biosynthèse des protéines. La petite sous-unité (30S) est chargée de reconnaître et de fixer l'ARNm. Sa fixation provoque l'appariement de la petite sous-unité (30S) avec la grande sous-unité (50S) (Figure 3). En effet, ce recouvrement permet de mettre en contact le Decoding Center (DC) de la petite sous-unité avec les sites A (sites accepteurs de peptides) et P (sites donneurs de peptides) de la grande sous-unité. C'est à cette interface que les codons de l'ARNm sont décodés par les anticodons des aminoacyl-ARNt.

La grande sous-unité est, quant-à-elle, le siège de confection « brique après brique » de la protéine en construction. Ces briques aminoacides sont ajoutées à la protéine en construction (20Å en dessus de l'interface avec la petite sous-unité) dans le Peptidyl Transferase Center (PTC). Il s'agit de l'entrée d'un long tunnel^[4] traversant le ribosome jusqu'à sa surface et étant également la voie de sortie pour la protéine synthétisée, dite naissante. Il a été démontré par Micura et coll. que ce tunnel jouait un rôle sur le PTC center au sein du site A du ribosome. Ces parois de natures ribonucléoprotéiques sont conçues de façon à minimiser les interactions entre le peptide nouvellement formé^[5]. Il ne contient aucune poche hydrophobe ou de structures assimilées dans ses parois facilitant la synthèse et la libération de la protéine naissante au moment opportun.

De façon générale, la biosynthèse des protéines est divisée en 4 étapes : initiation, élongation, terminaison de la protéine, et enfin recyclage du ribosome. L'ensemble de ces 4 étapes est facilité par l'implication de nombreux facteurs de traduction.

- Initiation

Au commencement de la traduction chez les procaryotes (plus simple et plus facile que chez les eucaryotes) les deux sous-unités du ribosome sont dissociées. Certains facteurs d'initiation (IF1, IF2, et IF3) se greffent sur la petite sous-unité. Ensuite, l'ARNm gravitant dans le cytoplasme à proximité de la petite sous-unité est reconnu par IF2 avec qui, il se lie au niveau de la séquence Shine Dalgarno (SD)^[6]. Il s'agit d'une séquence spécifique de l'ARNm repliée en épingle à cheveux (hairpin) et située à environ 4 à 7 nucléotides, identifiée chez les procaryotes en amont du codon AUG d'initiation. Une fois liée, la fMet-ARNt est introduite au niveau du codon correspondant AUG provoquant le départ de IF1 et IF3 de la petite sous-unité. L'hydrolyse de la molécule de GTP en GDP liée à IF2 fournit l'énergie nécessaire à l'association des deux sous-unités (70S) du ribosome. Le ribosome est complet et contient la fMet dans le site P et le site A est vacant.

- Elongation

Les aminoacides activés sous forme d'aminocyl-ARNt se déplacent puis s'additionnent sous forme de complexe ternaire (aa-ARNt:EF-Tu:GTP) sur le site A en respectant la complémentarité codon – anticodon. Grâce à l'énergie apportée par l'hydrolyse de GTP en GDP, la fixation est possible. Cette hydrolyse conduit au changement conformationnel du complexe ternaire induisant le départ d'EF-Tu:GDP hors du ribosome. Ce complexe est ensuite régénéré sous forme EF-Tu:GTP de manière à véhiculer ultérieurement de nouveaux acides aminés. Ensuite, le peptide naissant est allongé d'un acide aminé par réaction entre l' α -amino de l'acide aminé du site A avec la liaison phosphodiester du peptidyle-ARNt du site P (Figure 5). Cette réaction est appelée le transfert peptidique et constitue l'étape qui nous intéresse dans le cadre de ce projet de thèse. Elle sera développée dans la partie suivante.

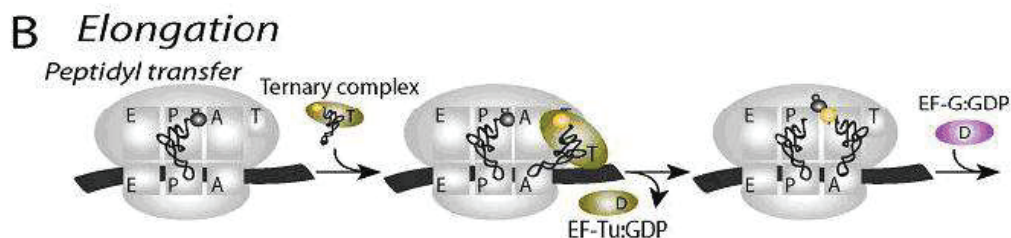


Figure 5 : Elongation de la chaîne polypeptidique

Pour que l'élongation continue et que le ribosome catalyse l'ajout d'un nouvel acide aminé, il est nécessaire que le ribosome se déplace d'un codon vers l'extrémité 3' de l'ARNm. Il s'agit de la translocation facilitée par le facteur d'élongation EF-G•GDP qui provoque le déplacement de l'ARNt-déacylé du site P au site E et le déplacement de l'ARNt-peptidyle du site A au site P. De ce fait, le site A est-il de nouveau libre pour l'ajout d'un nouveau complexe ternaire complémentaire du codon suivant. Le peptide se construit « brique après brique » en respectant les plans de fabrication définis par l'ARNm (Figure 6).



Figure 6 : Schéma de la translocation

- Terminaison

La dernière étape de la biosynthèse des protéines est la terminaison qui traduit le moment où le ribosome rencontre l'un des trois codons suivants dans la séquence de l'ARNm : UAG, UGA, UAA. Ces trois codons, appelés codons stop, ne correspondent à aucun acide aminé et sont responsables de la libération de la protéine finalisée dans le cytoplasme et de la dissociation des sous-unités du ribosome. L'ensemble de ces actions sont accomplies à l'aide de facteur de terminaison. Les deux sous-unités de 30S et 50S, nouvellement dissociées, sont alors disponibles pour se lier à une nouvelle séquence d'ARNm et débiter un nouveau cycle de synthèse protéique.

A.III.2. Formation de la liaison peptidique

A.III.2.1. Formation de la liaison peptidique par aminolyse

Les deux fonctions réactives permettant la formation de la liaison peptidique à savoir les groupements carbonyle du dernier aminoacyl-ARNt du site P et α -amino du second aminoacide, se trouvent donc rapprochés par leur appariement respectif au site P et A du ribosome (Schéma 3). La formation de la liaison amide entre les deux peptides est favorisée car elle est considérée plus stable que la liaison ester formée entre le groupement carbonyle de la formylméthionine et son ARNt spécifique. Une enzyme (la Peptidyle transférase) catalyse cette réaction, qui est appelée plus couramment, transfert peptidique. Des expériences dans les groupes de recherche de Wolfenden, et de Rodnina^[7] ont permis de montrer que la peptidyle transférase augmentait la cinétique du transfert peptidique de 3,5 à 3.10^7 par rapport à une aminolyse d'ester non catalysée par un ribosome.

Actuellement, le transfert peptidique est une réaction très intéressante qui ne cesse de susciter l'engouement au sein de la communauté scientifique depuis le début des années 2000. Le site actif de la peptidyle transférase est composé en grande partie d'ARNr^[8]. La réaction de transfert peptidique met en jeu deux partenaires différents : l'ARNt-aminoacyl du site A et l'ARNt-peptidyle du site P du ribosome. Comme leur nom l'indique, ces deux partenaires sont liés par l'intermédiaire d'une liaison non covalente, à leur ARNt respectif, par le biais d'une liaison de type ester entre l'hydroxyle 3' de l'adénosine (A76).

A.III.2.2. Formation d'intermédiaire tétraédrique lors du transfert peptidique

La réaction de transfert peptidique dans le PTC se produit lorsque le groupe α -amino de l'ARNt-aminoacyl présent dans le site A réalise une attaque nucléophile sur la liaison ester formée dans le site P. Cette réaction catalysée par l'enzyme, la peptidyle transférase, aboutit à une chaîne polypeptidique allongée d'un acide aminé dans le site A et à un ARNt-déacylé dans le site P (schéma 3)^[9].

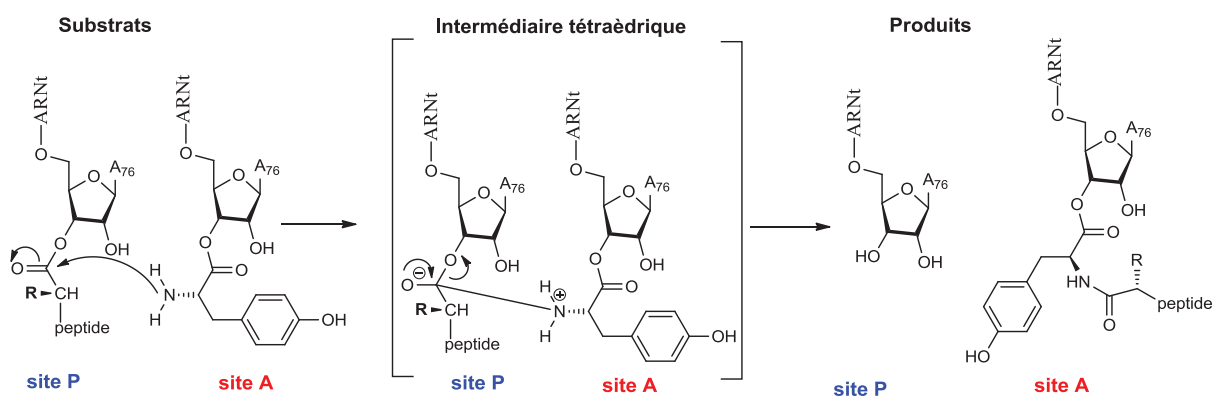


Schéma 3 : Passage par un état tétraédrique lors du transfert peptidique

La réaction de transfert peptidique passe par un état intermédiaire tétraédrique^[10] car une attaque d'une amine neutre ne peut cliver directement une liaison ester. Une fois la liaison carbone – amine formée, l'amide obtenu est dit zwitterionique du fait de la charge négative portée par l'oxygène et de la charge positive portée par l'azote. A ce moment, il est important de signaler que l'azote nucléophile doit perdre un proton alors que l'oxygène 3' de l'adénosine A76 de l'ARNt du site P doit en gagner un^[11]. Littéralement, c'est le retour du doublet du carbonyle qui engendre la rupture de la liaison ester et qui donne l'ARNt-aminoacyl allongé d'un acide aminé dans le site A et l'ARNt-déacylé dans le site P.

Théoriquement, cette explication est très peu probable car il est impossible qu'une pleine charge négative se développe sur le carbonyl ($pK_a = 12 - 14$) car elle serait directement reprotonnée

au sein de la cellule qui est un milieu plutôt aqueux. En effet, comme le site A du ribosome n'est pas tout-à-fait anhydre, plusieurs molécules d'eau restent complexées pendant le transfert peptidique. De plus, lorsque l'intermédiaire tétraédrique est formé, l'acidité des protons portés par l'amine est démultipliée (passage d'un pKa de 36 à 3,5) ce qui les force à se déprotoner fortement dans l'eau. La proximité d'une charge partielle négative au sein de l'intermédiaire tétraédrique a suggéré l'idée que le proton de l'azote est- délocalisé durant l'état de transition. Par conséquent, des calculs ab-initio ont évoqué que l'état de transition avait de grande chance d'être neutre plutôt que d'être zwitterionique^[12]. Ceci a été confirmé récemment par une étude du coefficient de Brønsted lors de l'étape du transfert peptidique dans le ribosome. La faible valeur de ce coefficient a donc validé l'absence de charge significative sur l'azote lors de l'état de transition^[13].

A.III.2.3. Etat de transition probable pour la réaction de transfert peptidique

En 2005, deux nouvelles théories du transfert peptidique sont évoquées. La première de Petkov *et Coll.* suggère le passage par un état de transition hexagonal cyclique dans lequel l'hydroxyle en position 2' favoriserait l'attaque nucléophile de l'amine primaire en transportant un proton du groupe NH₂ de l'aminoacyl-ARNt à l'oxygène 3' de l'A76 porteur du groupement partant^[14] (Figure 7).

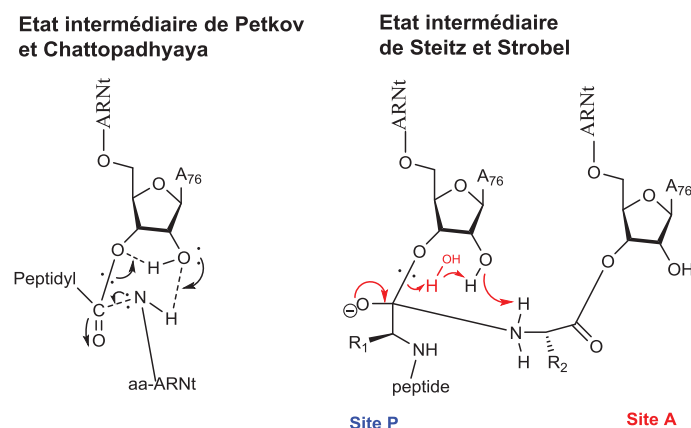


Figure 7 : Etat de transition cyclique (A) et assisté par une molécule d'eau (B)

Steitz *et coll.* ont établi à l'aide de structures cristallographiques qu'il n'y avait aucune intervention métallique dans le mécanisme de transfert peptidique^[15]. Ils suggèrent, quant-à-eux, que les échanges de protons se ferait plutôt à l'aide d'une molécule d'eau qui graviterait à proximité de la réaction et de l'hydroxyle 2'. A la suite de travaux cristallographiques du ribosome, T. A. Steitz a été récompensé par un prix Nobel en 2009 en compagnie de V. Ramakrishnan et A. Yonath.

A.III.3. Stratégies évoquées pour la catalyse du transfert peptidique

Les théories sur l'explication de la catalyse ont vu le jour, lors de la publication de la première structure cristalline du ribosome. En effet, Steitz et *coll.* publient la première structure cristalline de la grande sous-unité 50S du ribosome de *Haloarcula Marismortui*^[5, 16]. Dès l'année suivante, d'autres structures de la grande sous-unité de *Deinococcus Radiodurans* Eubasterium sont également décrites par le groupe de Yonath^[17]. Ces résultats ont permis à l'ensemble de la communauté scientifique de visualiser la géométrie et la structure du ribosome aidant à construire des hypothèses plus ou moins réalistes sur la catalyse du transfert peptidique :

- L'origine entropique ;
- Rôle de la molécule d'eau dans le transfert peptidique ;
- L'hydroxyle 2' de l'A76 de l'ARNt peptidyle ;
- Le rôle de l'A2451 et de son hydroxyle 2' ;

Certaines de ces hypothèses se renforcent, d'autres se contredisent. L'ensemble de ces théories permet de visualiser un grand nombre d'indices qui nous rapprochent de la compréhension de ce mécanisme. Ainsi, est-il maintenant possible de dire que le site actif de la peptidyle transférase (ARNr 23S chez les procaryotes), un ARN ribosomique de 2300 nucléotides, est impliqué dans la formation des liaisons peptidiques et dans la synthèse de protéines. L'ARNr est donc qualifié de ribozyme. De plus, des études récentes^[18] de dynamique moléculaire sur certains aminoacyl-ARNt tels que Pro - tRNA et Gly - tRNA semblent limiter la catalyse peptidique. En effet, il a été établi qu'au pH physiologique (environ 7,5), l'incorporation de Proline et de Glycine était très limitée. Cette information confirme le fait que la catalyse du transfert peptidique est un phénomène très complexe.

A.III.3.1. L'origine entropique

Il y a quelques années, une catalyse purement entropique^[7b, c, 19] a été évoquée. Selon cette théorie, la catalyse du transfert peptidique, au contraire d'un modèle normal en solution, est entièrement dû à un changement de l'entropie d'activation dont dépendrait fortement l'accélération de $2 \cdot 10^7$ produit par le ribosome. Ces résultats se basent sur une réaction du transfert peptidique purement enzymatique dans laquelle le ribosome augmente le nombre de formation de liaison peptidique en positionnant le substrat, et l'eau présente à l'intérieur du site actif, par catalyse chimique conventionnelle. Le mécanisme de libération du peptide au contraire s'accompagnerait d'une baisse de l'enthalpie sans aucune baisse d'entropie^[20]. Ce mécanisme impliquerait une seule liaison hydrogène forte alors que 3 ont été identifiées dans le mécanisme de transfert peptidique mettant en jeu un intermédiaire à 8 centres (Figure 8).

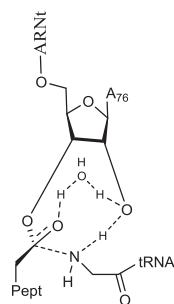


Figure 8 : Etat intermédiaire à 8 centres et 3 liaisons hydrogènes envisagées par Rodnina et Wintermeyer

A.III.3.2. Rôle de la molécule d'eau dans le transfert peptidique

D'après les travaux de Steitz et Strobel^[15], l'eau jouerait un rôle très important dans la protection de l'ester peptidyle de l'ARNt du site P lorsque la peptidyle transférase est inactive, c'est-à-dire lorsque le site A du ribosome est inoccupé. Selon leur théorie, cette molécule d'eau serait présente pour protéger le centre électrophile carbonyle d'une éventuelle attaque nucléophile. Selon les cristallographies effectuées, l'intermédiaire tétraédrique « oxyanion », interagirait avec la molécule d'eau et l'ARNr (A2451, A2602 et U2584) au sein du site actif du PTC.

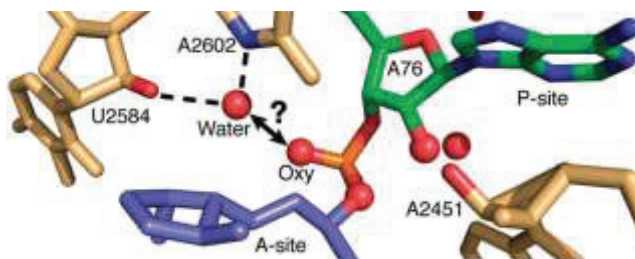


Figure 9 : Stabilisation de l'oxyanion par transfert de proton

L'eau faciliterait alors le transfert de proton entre le groupe α -amino et l'oxygène 3' du groupe partant du site P. Ces études cristallographiques démontrent également qu'aucun ion métallique n'agit dans la catalyse du transfert peptidique. En 2011, Strobel et *coll.* suggèrent à l'aide de modèles que le ribosome et la molécule d'eau stabiliseraient l'intermédiaire oxyanion (Figure 9)^[21]. La charge négative serait alors dit minimisée par l'ensemble des protagonistes, voir même neutralisée par échange de protons.

A.III.3.3. L'hydroxyle 2' de l'A76 de l'ARNt-peptidyle

Durant une longue période, les études de Strobel et *coll.* ont permis de mettre en relation l'hydroxyle 2' de l'ARNt-peptidyle avec la formation de la liaison peptidique dans la mesure où

cet hydroxyle est adjacent au centre réactionnel, proche du groupe partant de l'hydroxyle 3', et à proximité du groupe α -amino. En effet, le remplacement de cet hydroxyle par un atome d'hydrogène ou de fluor tend à baisser la cinétique de la liaison peptidique d'un facteur 10^6 [22]. Toutefois, quatre ans plus tard, Sprinzl et *coll.* ont prouvé que cet effet baisse lorsque les ARNt complets sont utilisés pour les expériences plutôt que de simples fragments [23].

Toutefois, en 2011, Rodnina et *coll.* suggèrent, non seulement, le rôle clé joué par cet hydroxyle en position 2' de l'ARNt-peptidyle (A76) dans le mécanisme de terminaison (c'est-à-dire, l'hydrolyse et la libération de la protéine fonctionnelle finale), mais aussi dans le mécanisme de catalyse peptidique en tant qu'accepteur - donneur de liaisons H dans un état de transition à 8 centres (Figure 8) [20]. Cette hypothèse est renforcée par Strobel et *coll.* la même année à l'aide d'études d'effets isotopiques cinétiques en modélisations moléculaires [13b]. En effet, les résultats indiquent un effet important de cet hydroxyle ce qui entraîne sa probable participation dans le mécanisme de transfert de protons (proton - shuttle).

A.III.3.4. Le rôle de l'A2451 puis de son hydroxyle en position 2'

A.III.3.4.a. Travaux de Yarus puis de Strobel

Le groupe de Yarus a mis en évidence dès 1995, le rôle majeur joué par l'A2451 dans la catalyse du transfert peptidique. Ils ont synthétisé un analogue mimant l'intermédiaire tétraédrique qui se forme lors du transfert peptidique (Figure 10).

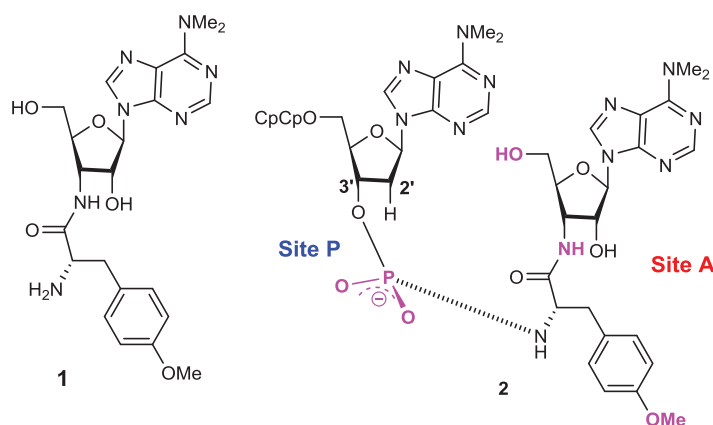


Figure 10 : Puromycine et intermédiaire de Yarus (la couleur mauve désigne les différences entre le composé et l'intermédiaire ribosomique naturel)

Au sein de ce composé se trouve la Puromycine, très largement connue comme inhibiteur de la synthèse peptidique, liée d'une manière covalente par un pont phosphoramidate à un trinuécléotide CCdA. La Puromycine, une diméthyladénosine liée à un acide aminé paraméthyltyrosine, se comporte

de la même manière que l'aminoacyl-ARNt se trouvant normalement dans le site A lors du transfert peptidique. Le pont phosphoramidate sert, quant-à-lui, à imiter l'intermédiaire tétraédrique, tandis que l'extrémité 3' de l'ARNt-peptidyle est mimé par un trinucéotide. L'atome de phosphore modélise le centre tétraédrique de l'intermédiaire du transfert peptidique^[24].

Cette structure sous forme complexée dans le ribosome, a été étudiée pour tenter d'identifier les groupes fonctionnels impliqués dans le transfert peptidique. Ainsi, a-t-il été remarqué que l'azote N³ du nucléotide A2451 de *Escherichia Coli* se trouvait très proche des deux oxygènes du phosphore, et qu'il formait une liaison H avec le groupe α -amino du centre tétraédrique. De plus, en remplaçant ce nucléotide par un U2451, il a été montré que l'activité catalytique était réduite d'un facteur 10. Ces résultats ont suggéré que le nucléotide A2451 du site actif de la peptidyle transférase jouait un rôle dans le transfert peptidique.

En 2000, Strobel *et coll.* remarquent le pKa anormalement élevé (7,5) de l'azote N³ du nucléotide A2451 alors qu'il devrait normalement être voisin de 1. Ils décrivent un transfert peptidique comme un processus de catalyse acido - basique dans lequel l'azote N³ de A2451 viendrait arracher un proton du groupe α -amino de l'aminoacyl-ARNt (augmentant sa nucléophilie), permettant l'attaque de ce dernier sur la liaison ester du peptidyle-ARNt. La protonation de cet azote stabiliserait l'intermédiaire tétraédrique obtenu par une liaison H avec l'oxyanion 3' de l'A76 terminale du peptidyle-ARNt. Le transfert de proton entre ces deux entités serait l'étape suivante^[16]. L'année suivante, cette théorie est contredite par des données biochimiques et structurales, car elle aurait nécessité une pleine charge négative résiduelle et observable lors de l'état intermédiaire tétraédrique compensée par aucune autre fonction^[25].

A.III.3.4.b. Rôle de l'hydroxyle 2' de l'A2451

En 2005, la théorie de l'influence du nucléotide A2451 dans la catalyse du transfert peptidique est reprise par les équipes de Polacek et Micura après des observations de la structure cristalline du PTC suggérant une forte probabilité de liaison H entre l'hydroxyle 2' de l'A2451 et le groupe α -amino du substrat du site A^[26]. Divers analogues de l'A2451 sont synthétisés puis testés dans le centre actif de la peptidyle transférase pour quantifier leurs facultés à catalyser le transfert peptidique. Certains de ces analogues possèdent des variations sur la base adénine, voir même une délétion de la base ; d'autres sont des analogues 2'-désoxyribonucléotides. L'activité des analogues 2'-désoxyribonucléotide baisse considérablement, ce qui prouve que le 2'-OH de l'A2451 semble potentiellement favoriser l'orientation de l'attaque nucléophile lors de la formation de l'intermédiaire tétraédrique en jouant le rôle d'accepteur de liaison H^[27].

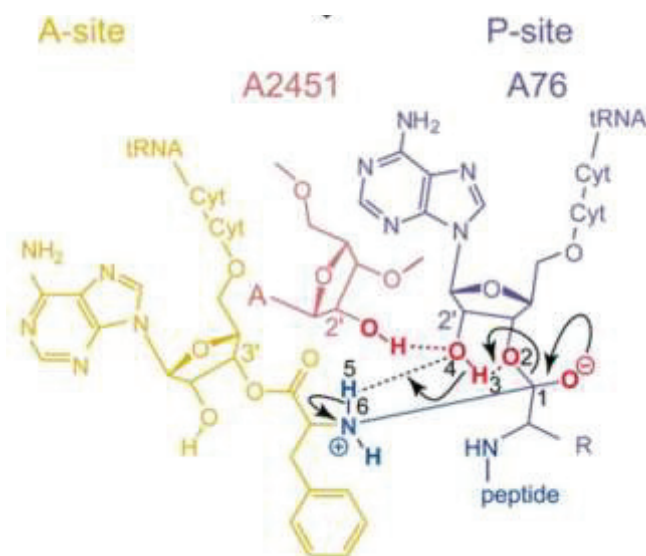


Figure 11 : Intermédiaire réactionnel du transfert peptidique catalysé par l'hydroxyle 2' du résidu A2451

Ces mêmes équipes ont essayé de modifier la position 2' de l'A2451 en remplaçant l'hydroxyle par un fluor, un -OMe ou par une fonction 2'-amino. Tandis que le remplacement par la fonction NH₂ n'engendre pas de grande différence lors du transfert peptidique, la substitution de l'hydroxyle par un fluor ou la méthylation du 2'-OH l'inhibe fortement^[28]. Ces résultats suggèrent que l'hydroxyle 2' de l'A2451 agit en tant que donneur dans une liaison H lors du transfert peptidique. Cette liaison H tient probablement grâce à l'hydroxyle 2' de l'A76 du peptidyl-ARNt du site P puisque seulement 2,5Å les séparent (Figure 11). Lorsque cette condition n'est pas remplie, le déplacement du proton de l'ammonium de l'intermédiaire tétraédrique vers l'hydroxyle 3' de l'A76 du peptidyl-ARNt est fortement perturbé.

Alors qu'il faut signaler que l'ensemble des nucléotides qui composent le PTC sont universellement conservés et ne jouent pas tous un rôle dans la catalyse du transfert peptidique, un nouveau résultat est apparu récemment mettant en jeu un appariement de type wobble au sein du PTC entre deux nucléotides ribosomales^[29]. Ces observations permettent de reconstituer la forme du PTC ainsi que les nucléotides qui sont proches de l'azote lors du transfert peptidique (Point vert, Figure 12).

Polacek et *coll.* pensent que cette paire de base se comporterait comme le destinataire du PTC des signaux envoyés par le polypeptide naissant, se trouvant dans le tunnel de sortie. Cette paire serait le régulateur de l'efficacité de la translocation lors de l'élongation.

En conclusion générale, de cette partie il est possible de résumer les différents indices obtenus sur le mécanisme supposé du transfert peptidique :

- L'hydroxyle 2' de l'A2451 intervient probablement comme donneur de proton dans une liaison avec l'intermédiaire ammonium chargé positivement ;
- Une ou deux molécules d'eau semblent intervenir lors du mécanisme de transfert de protons ;
- Entropie d'activation du groupe α -amino ;
- Aucune d'intervention d'ions métalliques ;
- Au pH physiologique de 7,5 certains aminoacyl-ARNt ne peuvent s'incorporer sans une aide extérieure. Ceci est peu révélateur car le pH local dans le PTC pourrait être fortement décalé ;

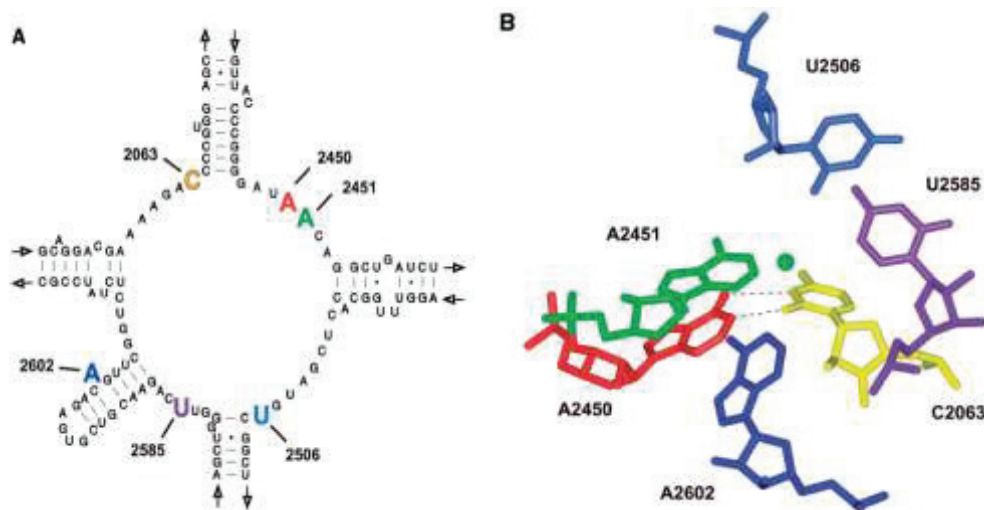


Figure 12 : Visualisation des nucléotides (16A) et visualisation tridimensionnelle (16B) du PTC

Pour finir sur cette partie traitant de la catalyse du transfert peptidique, il est important de dire que la grande majorité des groupes de recherche, travaillant sur le sujet, se concentrent sur le site P ainsi que ses substrats. Au contraire, le site A est beaucoup moins étudié, voir même oublié. Pourtant, le site A est le siège de la totalité des aa-ARNt à ajouter lors de l'élongation. Nous envisageons d'étudier la catalyse du transfert peptidique du site A à partir d'un inhibiteur de la synthèse des protéines : la puromycine.

B. La Puromycine : inhibiteur du transfert peptidique

B.I. *Généralité sur la Puromycine*

B.I.1. *Définition, origine, et activités*

La puromycine (6-diméthylamino-9-[3-p-méthoxy-L- β -phénylalanyl]amino-3-désoxy- β -D-rifuranosyl]purine a été découverte en 1952 par Porter *et coll.* (Figure 13). Il s'agit d'un nucléoside ayant des propriétés antibiotiques et métabolisé par une bactérie : *Streptomyces alboniger*^[30]. Dès les

années soixante, sa ressemblance structurale avec l'adénosine terminale de l'extrémité 3' « CCA76 » de l'aminoacyl-ARNt du site A est décrite^[31].

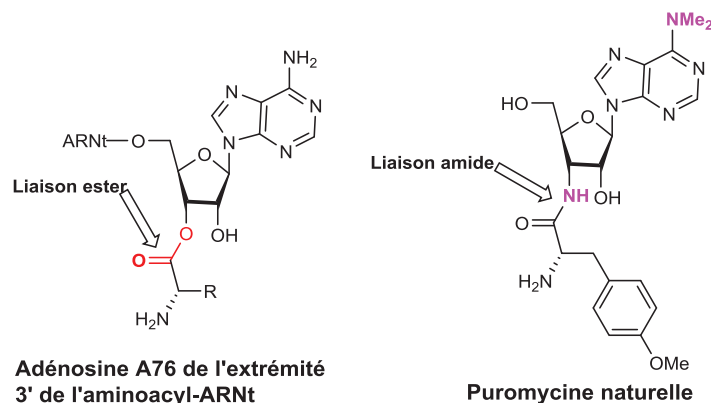


Figure 13 : Analogie structurale entre l'A76 et la puromycine

Il y a très peu de différences structurales entre l'A76 aminoacyl-ARNt et la puromycine. Cependant, alors que l'amine terminale est sous forme NH_2 , la puromycine est composée d'une amine tertiaire diméthylée sur la base adénine. De plus, la liaison ester reliant l'ARNt avec l'acide aminé est remplacée dans la puromycine par une liaison amide plus stable. Cette plus grande stabilité lui procure des propriétés inhibitrices de la biosynthèse des protéines. Cette molécule est donc responsable de l'arrêt de la croissance des protéines aussi bien chez les procaryotes que chez les eucaryotes du fait de cette liaison amide. De plus, il est essentiel de mentionner que la puromycine est capable d'entrer indépendamment dans le ribosome du fait de sa petite taille. En effet, elle n'influe pas sur l'activité EF-Tu GTPasique^[32] et n'a besoin d'aucun facteur soluble pour fonctionner^[33].

B.1.2. Mode d'action de la Puromycine

La puromycine agit comme bio-isostère de l'aminoacyl-ARNt A76. Il inhibe spécifiquement et irréversiblement la biosynthèse de protéines. Grâce à sa petite taille, la puromycine, une fois injectée dans l'organisme, rentre dans la cellule, gravite dans le cytoplasme à proximité des ribosomes et est capable de se lier au site A du ribosome sans reconnaissance de codons - anticodons. Une fois liée, elle s'incorpore dans la chaîne polypeptidique en croissance fixée sur le site P^[34] à n'importe quel moment. Une fois associée (Schéma 4), la synthèse protéique ne peut se poursuivre : la présence de la liaison amide, entre la puromycine et le dernier aa ajouté, est très stable sur le carbone 3' ne peut être rompue. Aucun acide aminé ne peut alors s'introduire ultérieurement.

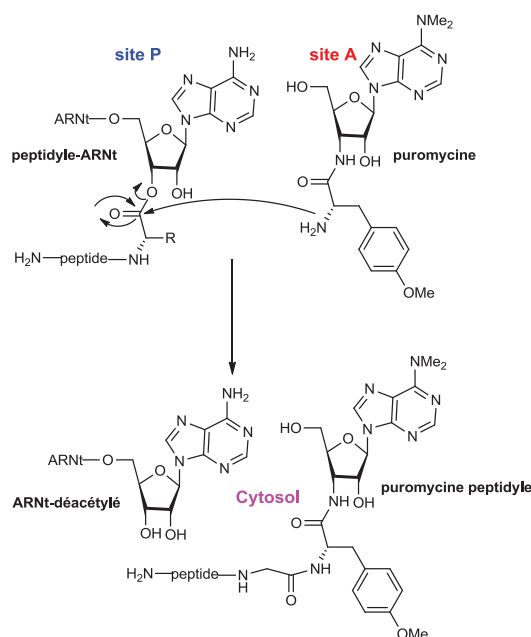


Schéma 4 : Mode d'action de la puromycine

Comme la synthèse peptidique ne peut se poursuivre, le puromycine-N-peptidyle (dont la longueur de chaîne varie en fonction du moment où la puromycine a été incorporée) est détachée du ribosome comme un aminoacyl-ARNt normal (il ne possède pas d'anticodon)^[35]. La protéine tronquée est libérée dans le cytosol, et ne remplira évidemment pas le rôle qui lui était assignée et entraînera, inévitablement, la mort cellulaire. D'un point de vue purement mécanistique, le groupement α -amino de la puromycine effectue une attaque nucléophile S_N^{2t} sur le centre électrophile de la liaison ester de la chaîne polypeptidique en formation^[36].

B.I.3. Activités biologiques de la Puromycine

La puromycine est un antibiotique naturel qui possède un très large spectre d'activités. En effet, elle inhibe non seulement la biosynthèse des protéines des cellules procaryotiques (protozoaires, algues, cellules animales, insectes et virus à ARN)^[37] mais aussi celle des cellules eucaryotiques. Grâce à cette activité, cette molécule a bien sûr été décrite comme agent antitumoral^[38]. Elle est aussi un très bon inhibiteur de la croissance des organismes gram-positifs tout en présentant une activité plus faible contre les organismes Gram négatifs. La puromycine a aussi été reportée comme antipaludique.

La Puromycine a également été utilisée pour mettre en évidence la synthèse protéique lors de phénomènes physiques complexes, comme la mémoire. Son injection dans le cerveau d'un animal, l'empêche de stocker des informations^[39]. La libération d'une puromycine-peptidyle laisse présager

que l'information pourrait être conservée en mémoire sous la forme de peptides (neuropeptides). La puromycine inhibe également :

- La synthèse de l'interféron^[40] ;
- La synthèse de certains anticorps (protéines complexes) lorsqu'elle est ajoutée à des cellules isolées^[41] ;
- La 3', 5'-AMP cyclique phosphodiesterase de l'hémi diaphragme du rat (in-vitro)^[42] ;
- L'acétylcholinestérase d'hématies humaines et bovines^[43].

Malheureusement, sa grande toxicité réduit son utilisation comme simple outil de recherche fondamentale. En effet, il a été montré qu'elle engendre le PAN (puromycine aminonucléoside, schéma 5) qui, lorsqu'elle est monométhylée sur son azote N⁶ et phosphatée en position 5', va induire une forte toxicité chez les eucaryotes (néphrotoxicité chez le rat). Ainsi, n'a-t-elle jamais été utilisée à des fins thérapeutiques chez l'homme (Voir B.II). Enfin, étant donné que *Streptomyces alboniger* se prémunit efficacement contre l'activité de son propre métabolite, la question d'une résistance bactérienne à la puromycine de façon plus générale reste à considérer avec la plus grande attention^[44].

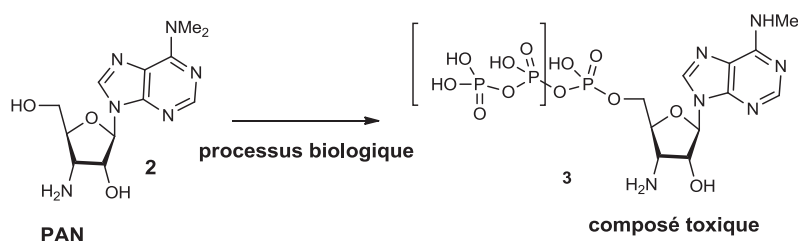


Schéma 5 : Transformation de PAN en son composé toxique triphosphaté et N⁶-monométhylé

B.I.4. Les groupes fonctionnels de la Puromycine nécessaires à son activité biologique

Suite à sa découverte dans les années 50, la puromycine a passionné les scientifiques. Sa structure partielle a été décrite pour la première fois par Waller et coll. en 1953^[45]. La confirmation de son motif 3'-amino-3'-désoxy intervient deux ans plus tard par des études synthétiques^[46]. Ce n'est qu'une dizaine d'années plus tard que sa structure a été décrite entièrement par RMN (60MHz et 100MHz)^[47] puis par rayons X^[48]. Dans les années soixante dix, les scientifiques ayant analysé sa toxicité, essayent de clarifier la relation structure – activité en procédant à la synthèse de nombreux analogues. La médecine étant le but ultime, les chercheurs tendent à essayer de préserver l'activité de la puromycine tout en baissant sa toxicité. Nathans et Neidle^[49] ont examiné les effets engendrés par les analogues et isomères de la puromycine synthétisés sur le système ribosomique d'*Escheridia Coli*. Ces études ont permis d'en apprendre un peu plus sur les groupements et fonctions requises pour préserver l'inhibition de la synthèse protéique :

- Le composé doit être un aminonucléoside porteur d'un aminoacyl en position 3'. Cette partie aminoacyl est la plus importante dans l'activité biologique du composé ;
- Les produits de déconnexion de la puromycine c'est-à-dire la base adénine, le cycle furanose et l'acide aminé ne sont pas actifs vis-à-vis des cellules tumorales de la souris^[50]. Néanmoins le composé PAN a montré tout de même une certaine activité ;
- En effet, la présence d'acides aminés aromatiques (tyrosine, phénylalanine) en position 3' s'est avérée nécessaire à l'activité « puromycine like »^[51]. En effet, l'activité de ces composés est supérieure à celle comprenant des acides aminés saturés cycliques et acycliques (glycine, proline, leucine)^[52]. Certaines observations ont même montré que l'activité dépendait de la taille et de la géométrie de la chaîne latérale^[44b]. Par conséquent, les analogues contenant un dipeptide à la place du groupe méthoxytyrosine sont inactifs ;
- La configuration de l'acide aminé doit nécessairement être L^[33, 52] ;
- La conformation du cycle furanose semble être requise pour l'activité biologique (voir plus loin) ;
- De plus, les groupements méthylés présents sur l'azote N⁶, ainsi que sur le phénol de la partie tyrosinique ne sont pas indispensables à l'activité biologique^[53] ;
- De plus, des analogues ayant remplacé la partie furanose par un cyclopentane ont révélé que l'activité antimicrobienne et l'inhibition de la synthèse protéine était préservée. Par contre, des analogues présentant un motif cyclohexane n'ont montré aucune activité^[54] ;

La puromycine est donc un composé qui a longtemps fasciné les scientifiques notamment par sa capacité à arrêter la biosynthèse des protéines à l'aide de sa liaison amide. Depuis des années la recherche essaye de trouver un analogue capable de garder l'activité de ce composé tout en diminuant sa toxicité pour l'utilisation médicale. Dans la partie suivante, nous allons nous concentrer sur l'explication de la toxicité de la puromycine.

B.II. Toxicité de la Puromycine

Ainsi, avons-nous pu relier la toxicité de la puromycine à ce composé PAN pouvant être obtenu lors de la métabolisation de la puromycine et qui montre une néphrotoxicité chez le rat^[55]. Par des processus biologiques cette PAN donne naissance à un composé momométhylé sur l'azote N⁶ et phosphaté en position 5' qui est le véritable responsable de la toxicité de cette antibiotique chez les procaryotes et eucaryotes et empêche son utilisation depuis 70 ans. Dans cette partie nous allons commenter l'apparition de ce composé expliquant le caractère toxique de la puromycine.

B.II.1. Formation des ribonucléotides et des désoxyribonucléotides

Dans la partie A.I.2, les quatre ribonucléotides constituant de l'ARN ont été présentés contenant chacun un ou plusieurs groupements phosphates, un sucre D-ribose et une base azotée (adénine, guanine, uracile et cytidine). Il est quelquefois possible de retrouver la thymine (utilisée plus couramment dans l'ADN), associée à un désoxyribose ou l'inosine dans certains brins. Les ribonucléotides interviennent dans une multitude de processus biochimiques car ils sont les briques servant à construire l'ARN. Ainsi, dans cette partie, souhaitons-nous rapporter brièvement le moyen d'obtenir ces ribonucléotides et surtout jeter un œil dans les enzymes servant à les phosphoryler. Les ribonucléotides sont obtenus à l'aide de deux voies distinctes appelées voie *de Novo* et la *voie de récupération* (recyclage).

B.II.1.1. Synthèse des ribonucléotides par la voie *de Novo*

B.II.1.1.a. Synthèse des ribonucléotides pyrimidiques

Dans la synthèse des ribonucléotides pyrimidiques *de Novo*, la base est construite en première puis ensuite elle est additionnée au 5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphate (PRPP). Le processus de réaction est catalysé par plusieurs enzymes différentes. La synthèse commence au sein du canal de la carbamyle phosphate synthétase II qui est une enzyme cytosolique. Cette enzyme est composée de deux sites. Dans un premier site, elle hydrolyse la glutamine en ammoniac au cours d'une réaction complexe. Le second site est plus important, il est lui-même divisé en 2 domaines qui catalysent chacun une étape ATP dépendante. En conséquence, le bicarbonate est transformé dans le long tunnel de cette enzyme en carbamyle phosphate en trois étapes (Schéma 6).

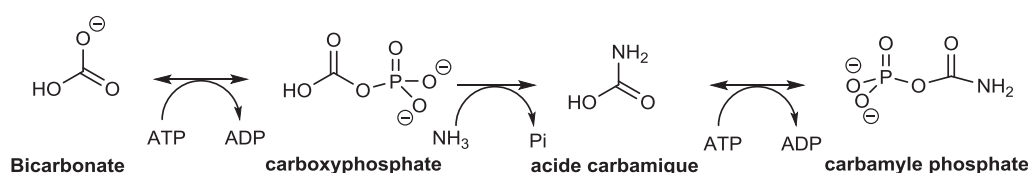


Schéma 6: Processus menant à la formation de carbamyle phosphate en 3 étapes

Ensuite le carbamyle phosphate est transformé en N-carbamylaspartate par action d'une ATCase. Le composé obtenu alors se cyclise en dihydroorotate, oxydée en orotate par oxydation à l'aide du NAD^+ . C'est à ce moment qu'est ajouté le PRPP à l'aide d'une enzyme phosphoribosyle transférase pour donner l'orotidylate qui est décarboxylée en uridylate par une décarboxylase. L'UMP est le précurseur des autres ribonucléotides pyrimidiques. L'UTP est obtenue par double phosphorylation de l'UMP et la CTP est obtenue par remplacement de l'un de ses groupes carbonyles par un groupe

amine apporté par la glutamine (Schéma 7). Les processus de phosphorylation seront regardés de plus près dans une autre partie.

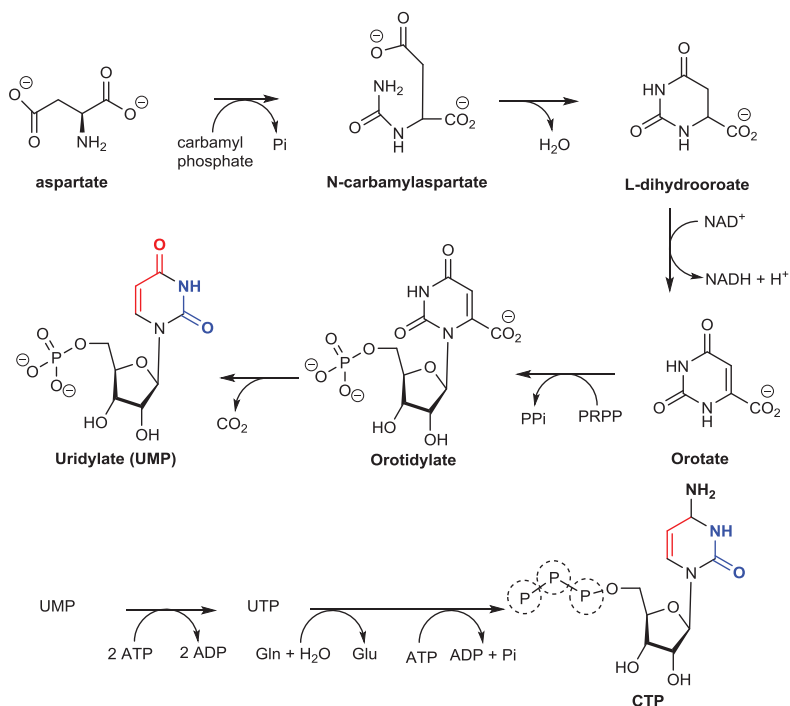


Schéma 7 : Cyclisation de la base azotée pyrimidique et formation d'UMP et CTP

Ainsi, est-il bon de signaler que l'UTP et la CTP sont obtenues à partir de petites molécules comme le bicarbonate, l'aspartate et la glutamine par des réactions catalysées par au moins 6 enzymes différentes. Ceci révèle tout de même la complexité des processus biologiques mais aussi leur efficacité.

B.II.1.1.b. Synthèse des ribonucléotides puriques

Contrairement à la synthèse des bases pyrimidiques, la synthèse *de Novo* des bases puriques commencent directement avec l'ose cyclique monophosphaté. C'est donc la base qui est construite autour du sucre et non le contraire. La première étape permet à l'ammoniaque résultant de l'hydrolyse de la glutamine de se greffer sur le PRPP. Cette réaction est catalysée par une enzyme allostérique : la phosphoribosyle amidotransférase. Ensuite, le cycle purique se construit progressivement sur cette structure à l'aide de mécanisme consistant en l'activation par phosphorylation d'un oxygène lié à un carbone. Ces étapes sont suivies par l'attaque nucléophile du groupe phosphoryle par une amine (Schéma 8 et 9) et catalysées par des enzymes homologues à la carbamyle phosphate synthétase.

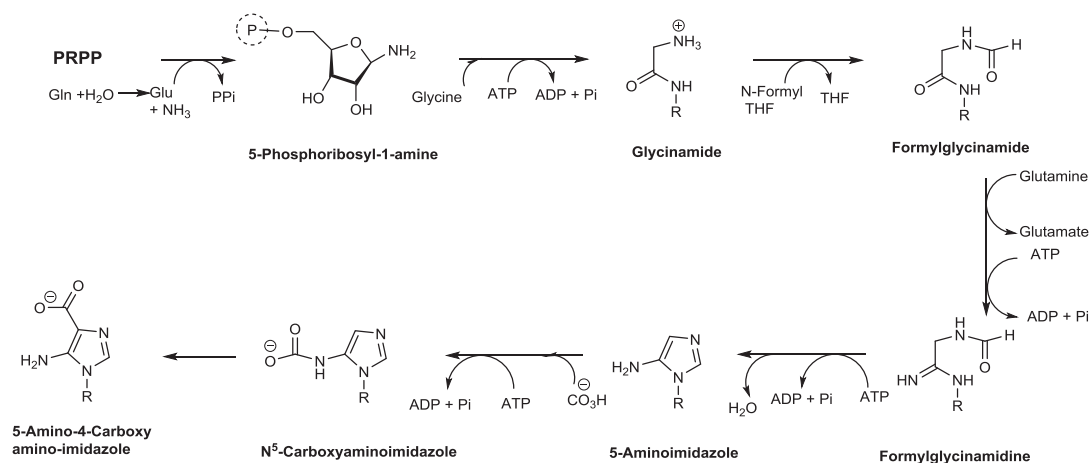


Schéma 8 : Synthèse de ribonucléotides formés sur une base purique 1

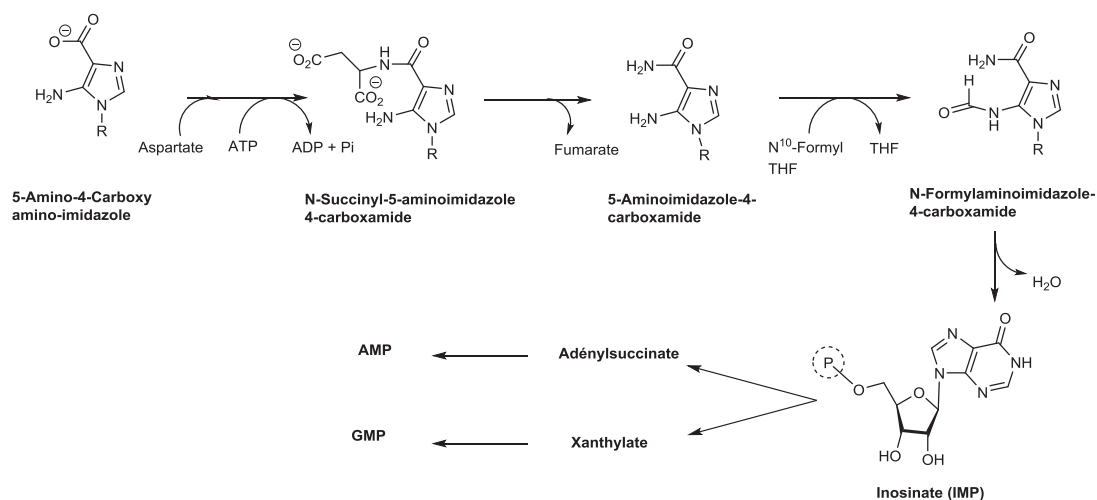


Schéma 9 : Synthèse de ribonucléotides formés sur une base purique 2

L'inosinate (IMP) obtenue mène ensuite aux nucléotides adényliques (AMP, ATP) ou guanyliques (GMP, GTP). Les voies qui partent de l'inosinate sont des sites de rétro-inhibition c'est-à-dire que cette voie régule la vitesse de biosynthèse des purines et l'équilibre entre la formation d'AMP et de GMP en fonction des besoins de l'organisme. De plus, dans ce processus les désoxyribonucléotides sont obtenus irréversiblement par réduction par le NADH des ribonucléotides di- ou tri-phosphatés catalysée par une ribonucléotides réductase (RR) active sur les 4 ribonucléotides. La désoxythymidylate (dTMP) nécessaire à l'ADN est synthétisée par méthylation de la désoxyuridylate (dUMP).

B.II.1.2. Synthèse des ribonucléotides par la voie de récupération

Alors que la cascade de réaction du processus *de Novo* permet la synthèse de nucléotides à partir de petites molécules biologiques (PRPP, CO₂, acide aminé, ammoniac, etc.), les voies dites de récupération permettent de récupérer les bases puriques et pyrimidiques libérées lors des processus métaboliques. En effet, les êtres vivants sont capables de recycler les bases azotées, les acides aminés pour économiser de l'énergie.

Pour les ribonucléotides, ils existent deux schémas de récupération (Figure 14). Le premier recycle les bases azotées libres et permet la phosphorylation directement par un transfert de PRPP à l'aide d'une phosphoribosyle transférase pour donner des ribonucléotides monophosphatés. Le second est une phosphorylation des nucléosides récupérés à l'aide d'une ribonucléotide kinase (rNK), qui s'applique également dans le cas des désoxyribonucléotides à la simple différence que la catalyse se fait à l'aide d'une désoxyribonucléotide kinase (dNK). Les désoxyribonucléotides synthétisés par cette méthode de récupération seraient très importants dans les processus de réparation de l'ADN^[56].

La libre circulation de l'ensemble de ces entités dans la cellule se fait à l'aide de protéines de transport spécialisées dans le transfert de nucléotides à travers la membrane plasmique des cellules^[57].

B.II.1.3. Enzymes de phosphorylation des ribonucléotides

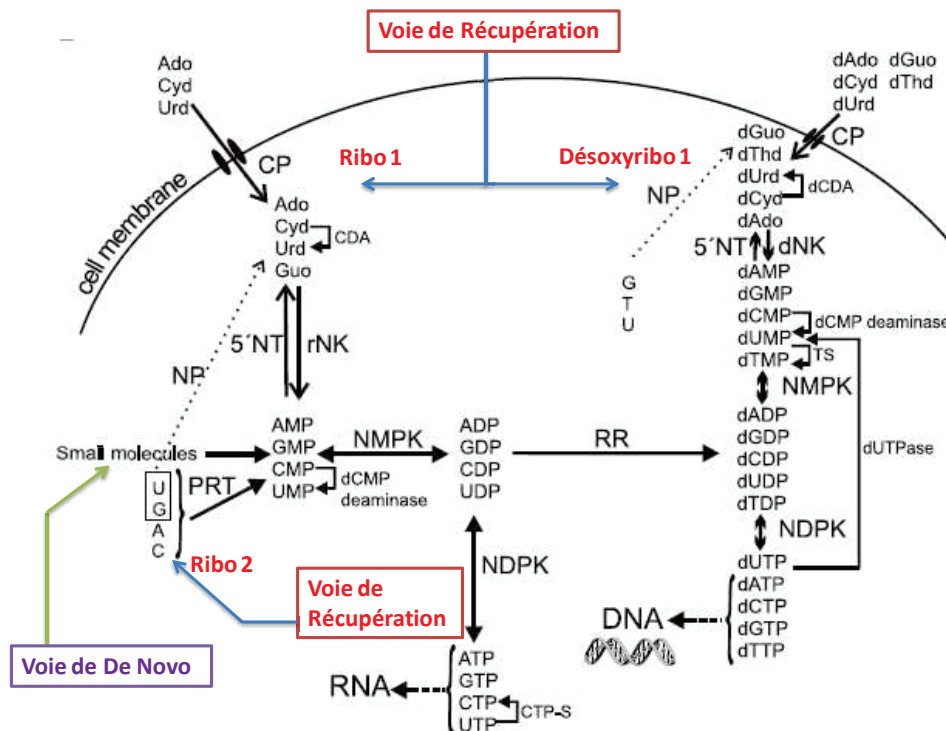


Figure 14 : Schéma de phosphorylation des nucléotides

Les NTP sont les molécules fournissant l'énergie aux êtres humains, nécessaires aux réactions chimiques du métabolisme se produisant dans l'ensemble des cellules. Il s'agit d'un nucléoside-5'-triphosphate construit autour du ribose et dont la fonction première est de stocker de l'énergie. La libération de son énergie s'accompagne généralement de libération de PPi et de nucléotides monophosphates. La majeure partie des activités des organismes nécessite des NTP pour se réaliser c'est pour cela que les scientifiques ont étudié les mécanismes de phosphorylation donnant naissance à ces NTP dans l'organisme. L'ensemble de ces phosphorylations, souvent réversibles, est assuré par des enzymes dont le but est de greffer étapes après étapes un phosphate sur les nucléotides (Figure 14). Par conséquent une adénosine récupérée par la voie de récupération peut traverser la membrane plasmique de la cellule à l'aide de protéines de transfert, être monophosphatée par une ribonucléoside kinase (rNK), puis être diphosphatée par une nucléoside monophosphate kinase (NMPK) et triphosphatée par une nucléoside diphosphate kinase (NDPK). Il en est de même pour les autres types de ribonucléotides^[58].

Dans les cellules humaines, il existe trois rNK différentes : Adénosine kinase (ADK), uridine-cytidine kinase 1 (UCK1) et uridine-cytidine kinase 2 (UCK2). Ainsi ADK catalyse-t-elle la phosphorylation de l'adénosine en AMP tandis qu'UCK1 et UCK2 catalysent la formation d'UMP et de CMP (Tableau 2). Ensuite, il existe 4 groupes de NMPK dans les cellules humaines portant le nom de leurs substrats préférés : dAMPK, dGMPK, dUMPK-dCMPK et dTMPK. Ces enzymes sont capables de phosphoryler à la fois les dRN et les RN. Il existe une seule famille de NDPK divisée en au moins huit enzymes isoformes différentes capables également de phosphoryler les dRN et RN. Dans la plupart des cas, il est bon de garder en mémoire que la phosphorylation initiale est le facteur limitant du processus de triphosphorylation.

Natural substrates of the human dNKs and rNKs	
dNK	Natural substrates
TK1	dThd, dUrd
TK2	dThd, dUrd, dCyd
dCK	dCyd, dAdo, dGuo
dGK	dGuo, dAdo, dIno
rNK	Natural substrates
ADK	Ado, dAdo
UCK1	Urd, Cyd
UCK2	Urd, Cyd

Tableau 2 : Substrat des différentes enzymes de monophosphorylation existante

Comme nous l'avons vu précédemment la PAN est un ribonucléoside adénylique dont l'azote N⁶ est diméthylé, formé sur la base d'un ribose dont le centre 3' est aminé. Il est important de regarder comment la puromycine peut, à travers cet intermédiaire, devenir une molécule néfaste pour les êtres humains et donc être reléguée à un simple atout pour la recherche fondamentale.

B.II.2. D'où vient la toxicité de la Puromycine ?

B.II.2.1. PAN aminonucléoside : molécule toxique induite par la puromycine

Une fois la toxicité de la puromycine dévoilée, de nombreux groupes de recherche ont cherché à trouver le composé réellement responsable. Dès 1958, la néphrotoxicité de la puromycine a été attribué à la libération enzymatique de l'aminonucléoside 6-(diméthylamino)-9-(3'-amino-3'déoxy-β-ribofuranosyl) purine (PAN, **2**) par hydrolyse de la chaîne latérale d'acides aminés^[59]. En effet, la PAN (**3**, **4**, **5**) est convertie en trois composés différents chez le rat ayant reçu une injection intraveineuse de PAN 90 min avant leur sacrifice (Schéma 10)^[60]. Les 3 composés ont été 1 ou 2 fois déméthylé (par des enzymes du foie) sur l'azote N⁶ et le composé **4** peut être isolé sous forme de composé **3** monophosphorylé (Schéma 10). Les résultats suivants sont reproductibles lorsque l'expérience est effectuée avec le foie de lapin.

De plus, ces résultats sont renforcés par le fait que des analyses effectués par Lindberg et *coll.* viennent confirmer que la monophosphorylation du PAN-monométhyl (**4**) par l'adénine kinase est possible ainsi que ces di- et tri-phosphorylation par une AMPK et une ADPK^[50]. La formation de la PAN-monométhylée et triphosphatée est donc possible au niveau des cellules rénales. Ce serait probablement le métabolite actif responsable de la néphrotoxicité de la puromycine chez les êtres vivants.

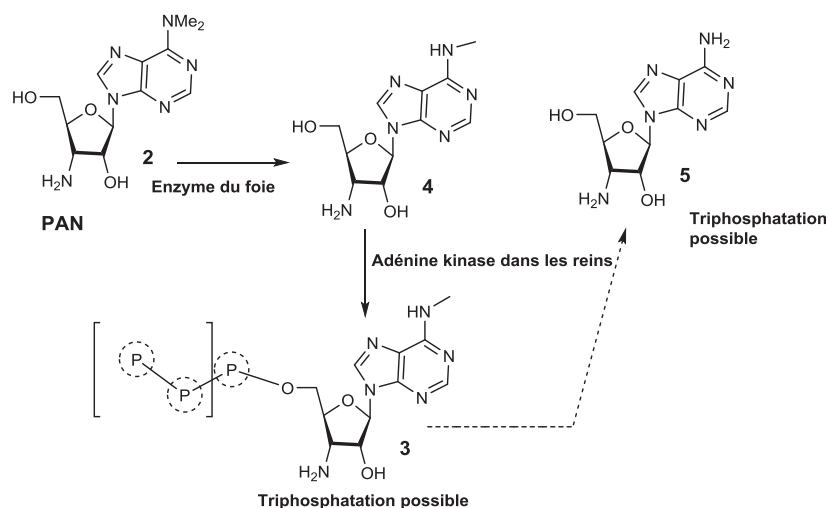


Schéma 10 : Molécules isolées dans les extraits de foies de rats étudiés

B.II.2.2. Explication de sa formation dans l'organisme

L'ensemble de ces données est renforcé par les travaux de Vince et *coll.* qui ont remplacés le 5'-OH de la puromycine par un simple hydrogène^[61] et par un chlore^[62] formant des 5'-déoxypuromycine. Les études des 5'-déoxys PAN n'ont montrées aucune néphrotoxicité prouvant que

le 5'OH est bien la deuxième fonction impliquée dans la cytotoxicité de la puromycine. En conclusion, les deux fonctions impliquées dans la toxicité de l'aminonucléoside puromycine PAN sont donc l'azote N⁶-monométhylé et l'hydroxyle 5'. N'oublions pas que les recherches sur les analogues de la puromycine ont permis à Vince et *coll.* de synthétiser, d'étudier un certain analogue nucléosidique, l'abacavir, en tant qu'inhibiteur de la transcriptase inverse pour le traitement du HIV.

Pour conclure nous pouvons dire que la toxicité de la puromycine provient de composés N⁶-monométhylés (**3**, Schéma 11), mono- di- ou triphosphatés se formant lors des processus biologiques. L'isolation de 3'-amino-3'-déoxyadénosine proviendrait de la déméthylation des dérivés phosphatés (**3** → **5**, schéma 10). Les nucléotides formés causeraient le grave syndrome néphrotique et la mort des organismes. Rien ne prouve encore la formation des composés di- et triphosphatés mais elle est plus que probable dans la mesure où il est démontré que le composé **4** est un substrat de l'adénosine kinase responsable de la première phosphatation. Il n'y a pas de raisons que les phosphatations successives ne se fassent pas puisque la monophosphatation est généralement l'étape cinétiquement déterminante de la phosphatation des NTP. Par conséquent, ce composé **3** peut éventuellement rentrer en concurrence avec les (d)NTP lors de processus catabolique en tout genre (réplication, transcription).

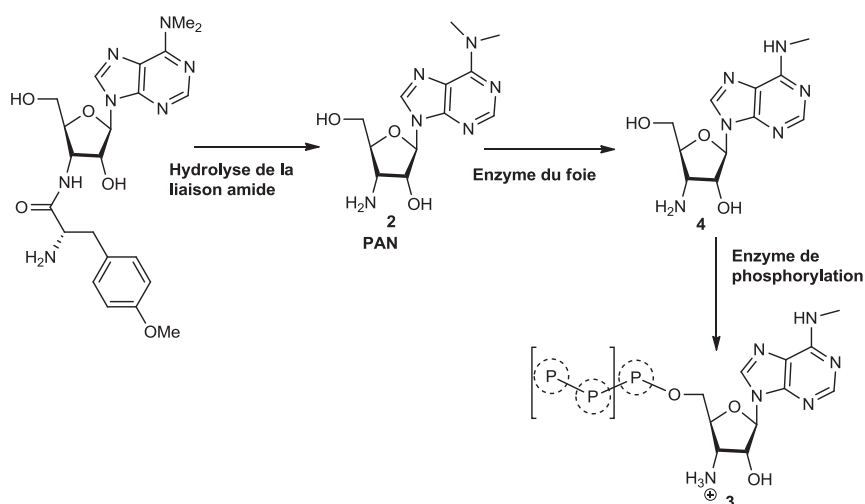


Schéma 11 : Mécanisme de la puromycine menant à son action cytotoxique

L'activité des principes actifs nucléotidiques dépend fortement de leur capacité à être phosphatée par les enzymes de phosphorylation virales et cellulaires. Par conséquent, les NTP sont également des substrats de l'ARN polymérase qui les utilisent pour la synthèse de l'ARN lors de la transcription. De manière équivalente les dNTP sont des substrats des ADN polymérases les utilisant lors de la fabrication d'ADN lors de la réplication du génôme. Donc les (d)NTP sont essentiels non seulement pour le stockage d'énergie, mais aussi pour les processus les plus fondamentales.

L'ensemble de ces nucléotides est formé sur une base contenant un sucre pouvant adopter deux conformations particulières nord (2'-exo/3'-endo), ou sud (2'-endo/3'-exo) reliées entre elles par un

équilibre réversible. Depuis de longues années, les scientifiques ont observé une certaine dépendance entre activité des enzymes et conformation du sucre. Pour étudier plus attentivement ces dépendances de conformation, ils synthétisent des nucléotides dans lesquels la structure du sucre est bloquée dans une seule conformation appelés Nucléosides à Conformation Bloquée Nord ou Sud.

C. Nucléosides à Conformation Bloquée Nord et Sud

C.I. Equilibre conformationnel des ribonucléosides

C.I.1. Introduction

Une grande partie des médicaments de types nucléosidiques sont en réalité un assemblage d'une base azotée de l'ADN/ARN avec un cycle furanose. Il est parfois compliqué d'expliquer l'activité de ces composés : la localisation de leurs activités, la forme du principe actif. Alors que certains sont thérapeutiquement très puissants, d'autres demeurent inactifs. Depuis une quinzaine d'année, un grand nombre de nucléosides ont été synthétisés et isolés car ils ont révélés des activités antivirales et antitumorales très prometteuses. De ce fait, des nucléosides non naturels ont été synthétisés comportant des modifications sur le sucre et sur la base azotée. Ces modifications ont permis aux chercheurs de se rendre compte que la conformation du sucre pouvait être très importante. En effet, certaines enzymes des processus biologiques ont des préférences pour la conformation du D-ribose ou désoxyribose de son substrat.

En solution les ribonucléosides et désoxyribonucléosides sont en équilibre dynamique rapide entre les conformations nord (N, 3E , 3'-endo, 2'-exo) et sud (S, 2E , 2'-endo, 3'-exo) (Figure 15). Par conséquent, l'interconversion entraîne une modification de la direction des substituants sur les carbones (1', 2', 3', 4'). Le fait de concevoir des nucléosides à conformation bloquée permet de cette façon d'étudier les préférences des enzymes et de remonter à la conformation adoptée par le ribofuranose dans le site actif de certaines enzymes ciblées^[63].

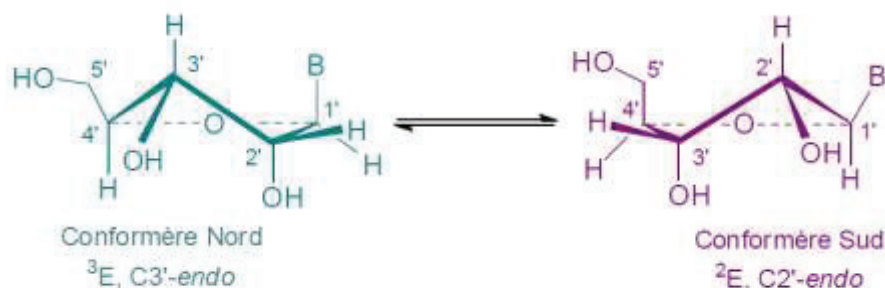


Figure 15 : Equilibre dynamique des conformations d'un ribonucléoside

De plus, il est important de signaler que les conditions du milieu (degré d'hydratation, la concentration saline, la coordination à des ions métalliques, la fixation à des protéines, des interactions intermoléculaires, etc.) peuvent intervenir dans les conformations adoptées par des furanoses. La majorité de ces informations pourraient aider à interpréter les conformations hélicoïdales complexes adoptées par l'ADN et l'ARN. La barrière d'énergie à franchir pour passer de l'une à l'autre des conformations extrêmes du ribofuranose est d'environ 4,7 kcal.mol⁻¹. Ainsi, l'élaboration d'oligonucléotides, dans lesquels ont été introduits au préalable des nucléosides biaisés dans une conformation donnée (LNA et BNA : Locked and Bridged Nucleic Acids), permet-elle de comprendre comment la perturbation environnementale d'une partie d'un double brin peut affecter la fonction biologique initiale. Depuis une quinzaine d'années, des nucléotides à conformations restreintes ont été synthétisés par diverses méthodes dans lesquelles le cycle furanose a été modifié pour pouvoir le maintenir soit dans une conformation plutôt sud, soit dans une conformation plutôt nord.

C.I.2. Explication des équilibres pseudo-rotationnels du ribofuranose

Depuis les années 70, la caractérisation d'un nucléoside se fait à l'aide de 4 paramètres structuraux^[64]. En premier lieu, il y a l'angle de torsion glycosidique χ qui spécifie le positionnement de la nucléobase par rapport au sucre. Lorsque l'azote N3 d'une purine ou le carbonyle C2 d'une pyrimidine est au dessus du furanose, la position est dite *syn*. A l'opposé, la position est *anti* lorsque ces atomes se situent dans des directions opposées. Ensuite, il y a l'angle de torsion γ (3 rotamères γ^+ , γ^- , γ^t) qui caractérise l'orientation de l'hydroxyle 5' par rapport au carbone 3' du sucre (Figure 16).

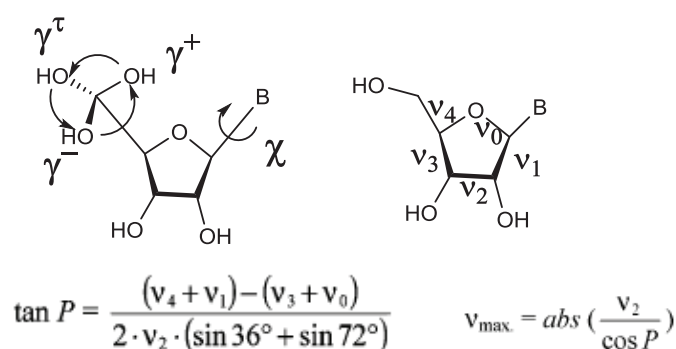


Figure 16 : Représentation des paramètres structuraux (γ , χ , v_{\max} et P) des nucléosides et fonctions permettant leur calcul

L'écart à la planéité du ribofuranose (« puckering ») est établi par le calcul de l'amplitude maximale de déformation v_{\max} et par l'angle pseudo-rotationnel de phase P . Ce dernier dépend

fortement des cinq torsions endocycliques du ribofuranose (ν_0 - ν_4). Une fois les deux paramètres structuraux calculés, il est possible de les visualiser sur un cercle de rayon ν_{\max} .

En effet, cette représentation permet de présenter de façon plus claire et concise la conformation adoptée par le ribofuranose du nucléoside. Par convention, il est établi que le paramètre $P=0^\circ$ représente le nucléoside sous sa forme nord absolue en conformation « twist » (3T_2 , 2'-exo/3'-endo), tandis qu'une valeur de $P=180^\circ$ représente par opposition une conformation sud absolue du nucléoside (twist, ${}_3T^2$, 2'-endo, 3'-exo). Le rayon du cercle ν_{\max} , est un paramètre caractérisant l'amplitude de la conformation, c'est-à-dire le degré de décalage maximal par rapport au plan défini par trois atomes du pentagone. Il est normal que l'angle pseudo-rotationnel P varie de 0° à 360° par incrément de 18° puisqu'il existe pour le ribose 20 conformations différentes (twist (T), enveloppe (E)). Donc la totalité des conformations possibles du ribofuranose est traversée (Figure 17).

Des scientifiques ont recensé un grand nombre de nucléosides et de nucléotides formés sur le motif ribofuranose et ont montré par un diagramme que la majorité de ceux-ci se situaient dans les domaines antipodaux, c'est-à-dire dans l'enveloppe 3E ($P = 18^\circ$, C3'-endo) pour le nord et 2E ($P = 162^\circ$, C2'-endo) pour le sud (Figure 18). Ces deux domaines ne représentent pourtant que 10% de l'aire pseudo-rotationnelle. Quant à l'amplitude maximale, elle est également comprise dans une fourchette de 30 à 45 pour la grande majorité des nucléosides testés^[65].

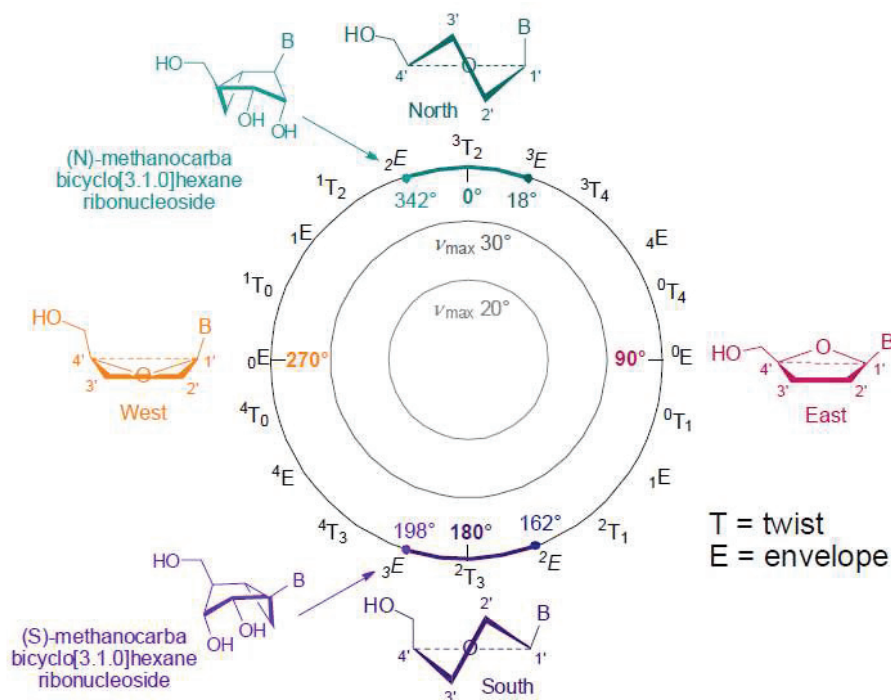


Figure 17 : Cycle pseudo-rotationnel du ribofuranose

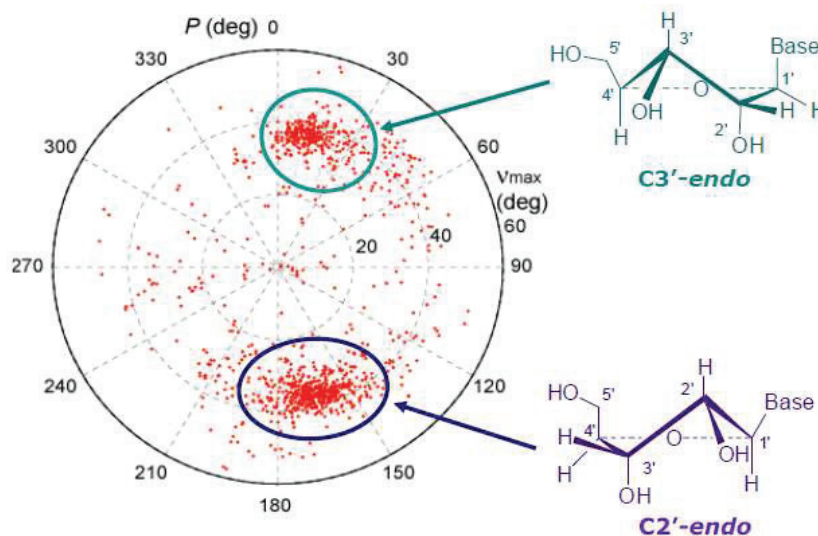


Figure 18 : Distribution des β -nucléosides en fonction de leurs paramètres P et v_{\max} à partir de la base de données des structures RX de Cambridge

Il existe un cinquième paramètre permettant d'avoir une idée approximative de la conformation adoptée par les nucléosides indépendamment des 4 paramètres décrits ci-dessus. Il s'agit de la constante de couplage $J_{H1'-H2'}$. En effet, la valeur de cette constante de couplage permet d'avoir une estimation du rapport de l'équilibre conformationnel ribofuranose/xylofuranose et d'en déduire la conformation probable adoptée. Son calcul se fait de cette manière ($\%Sud = 100 - \%Nord = 10 \cdot J_{H1'-H2'}$).

Il est désormais de convention qu'un nucléoside est en conformation nord lorsque son angle P est compris entre 342° (2E) et 18° (3E) (zone verte, figure 17) et en conformation sud lorsque P se situe dans l'intervalle 162 - 198° . Les nucléosides se trouvent donc généralement à $\pm 18^\circ$ maximum des conformations absolues nord (0° , 3T_2) et sud (180° , 3T_2).

C.I.3. Nucléosides restreints en conformation nord

Durant la première partie des années 2000, la confection de nucléosides visant à bloquer la structure du ribofuranose dans l'une ou l'autre des configurations a explosé. Beaucoup de méthodologies différentes ont vu le jour. Deux types de nucléosides nous intéressent tout particulièrement :

- Les nucléosides qui s'appuient sur une base osidique en préservant l'atome d'oxygène au sein du cyclopentanose et qui utilisent des ponts pour relier une ou plusieurs positions du cycle osidique permettant le repliement de ces nucléosides en conformation nord ou sud ;

- Les nucléosides formés sur une base de 5 carbones utilisant un motif cyclopropane qui permet de bloquer le nucléoside dans une conformation nord ou sud selon son emplacement (Marquez). Cette méthode a été décrite dès 1994 par V. Marquez et largement exploitée depuis, donnant naissance à plusieurs dizaines de composés carbonés bicycliques.

Les bases azotées utilisées sont les bases usuelles de l'ADN et l'ARN (Thy, Ade, Ura, Cyt, Gua) ce qui permet aux nucléosides synthétisés d'être utilisés comme monomères pour la synthèse d'acides nucléiques à conformation restreinte appelés LNA^[66]. Etant connu depuis de nombreuses années que le ribose a tendance à adopter une configuration C3'-endo dans la double hélice d'ADN/ARN et une conformation plutôt C2'-endo dans les duplex ADN-ADN, les nucléosides à conformation bloquée nord peuvent être utilisés comme partenaires d'hybridation complémentaire des oligonucléotides de l'ARN. Par conséquent, des propriétés résultant du verrouillage du ribose dans une certaine conformation ont pu être observées. En effet, ces oligonucléotides ont la faculté d'améliorer l'organisation du brin en favorisant l'empilement des nucléobases (« stacking »). Le blocage conformationnel permet également à ces LNA d'être beaucoup plus stables thermiquement que des ADN et ARN^[67]. Cette stabilité provient du repliement d'un double brin, de l'appariement des bases consécutives et de l'hybridation des brins complémentaires et non pas d'une stabilité covalente. L'ampleur de cette découverte a eu un impact majeur sur la communauté scientifique et les synthèses de nucléosides à conformation bloquée se sont démultipliées.

Une des modifications les plus utilisées pour bloquer la structure du sucre en conformation nord est l'introduction d'un pont oxétane entre l'hydroxyle 2' et le carbone 4' (2O', 4'C). Cette méthode a été largement utilisée par les groupes de Wengel et Imanishi (Figure 19), permettant de restreindre la conformation des nucléosides en reliant les positions 2' et 4' comme dans les structures **6-11**^[66, 68]. Ensuite, Wengel et *coll.* imaginent et synthétisent tout d'abord des structures dans lesquelles l'oxygène du cycle oxétane est remplacé par un azote (azétidine) **12-13**^[69] puis des nucléosides 3'-désoxy contenant l'irremplaçable pont oxétane **20-21**^[70] suivis très rapidement par des structures avec des nucléosides L-ribose **22-23**^[71]. Entre temps, le groupe de Günic a allongé le pont 2'-4' responsable de la contrainte conformationnelle et donné naissance à des structures plus complexes **14-19**^[72]. S'inspirant de ces travaux de nouveaux analogues, dans lesquels le bras initial est remplacé par des motifs tétrahydrofurane **24-29**^[73], par une pyrrolydine **40**^[74], par un cyclobutane **43**^[75], par un cyclopentane **41**, et même un cyclopentène **42**^[76] et pyrane **30**^[77] voit rapidement le jour.

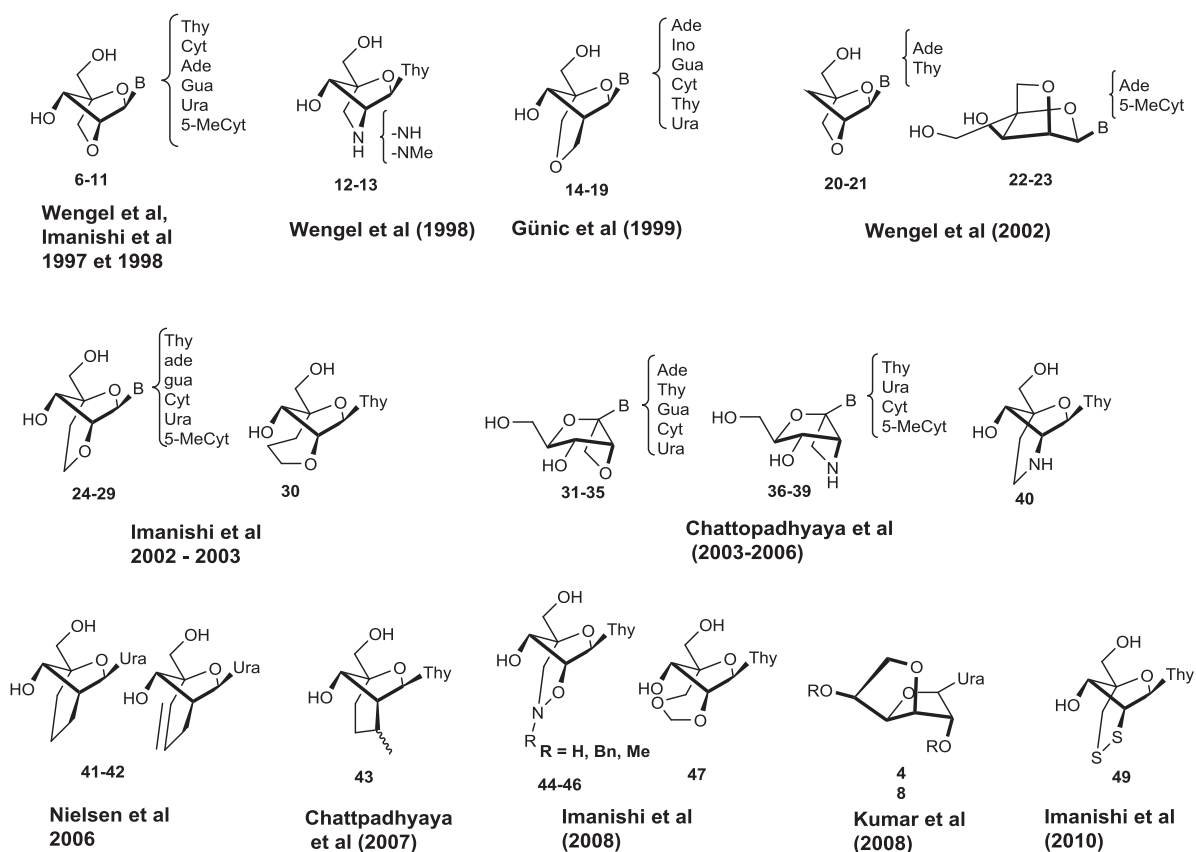


Figure 19 : Représentation chronologique des principaux nucléosides en conformation nord synthétisés

Plus tard des liens encore plus originaux, apparaissent tels qu'un pont disulfure structure **49**^[78], tels que des isoxazoles structures **44-46**^[79], et même un méthyléther méthylique **47**^[80]. La plupart de ces structures obtenues à l'aide d'une réaction intramoléculaire cyclisante sur des pentoses à l'aide de radicaux libres sont rassemblées dans une revue très récente de Chattopadhyaya et Zhou^[81]. Cette réaction a permis à ces deux équipes d'isoler une trentaine de liens (2'-4') carbonés différents en incorporant notamment des carbones chiraux dans les liens, structure **43**. Pour conclure, nous pouvons dire que le lien 2'-4' est la méthode la plus utilisée et une méthode très intéressante biologiquement pour la synthèse de nucléosides modifiés en conformation Nord.

Une autre modification très employée pour bloquer la configuration du nucléoside en conformation nord-est met en jeu un lien 1'-2'. Le groupe de Chattopadhyaya a synthétisé des analogues nucléosidiques dont les carbones 1'-2' sont reliés par des liens oxétane **31-35**^[82] et azétidine **36-39**^[83]. Plus récemment le groupe de Kumar s'est intéressé à la conception de nouvelles structures bicycliques toujours en conformation nord mais présentant cette fois-ci un pont tétrahydrofurane entre les carbones en 3' et 5' **48**^[84].

Les carbonucléosides ont également utilisé un lien 2'-4' pour bloquer la structure en conformation nord. Dès 2002, le groupe de Jacobson utilise une fermeture par métathèse cyclisante

pour former des analogues carbocyclique en série ribo en conformation Nord (Figure 20)^[85]. Cette structure offre l'originalité d'être construite sur un cyclopentane et non plus sur un furanose.

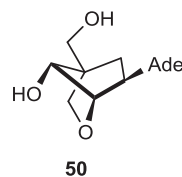


Figure 20 : Structure carbocyclique bloquée en conformation nord

C.I.4. Nucléosides restreints en conformation sud

En appliquant le même concept de pont oxétane entre les positions 1' et 3', Wightman et *coll.* ont décrit la synthèse d'uridine **52** et cytidine **53** en conformation sud (Figure 21)^[86]. En effet, le fait d'ajouter un pont oxétane entre les carbones 1' et 3', donne accès à des structures bloquées en conformation sud dépourvues d'activité anti-HIV. Dans le même temps, Wengel et *coll.* décrivent la synthèse de l'AZT verrouillée en conformation sud **51** par l'introduction d'un pont oxétane sur la face β du furanose^[70]. Les deux conformères synthétisés de l'AZT se révèlent inactifs contre le HIV corroborant le résultat de Marquez indiquant que la flexibilité conformationnelle du cycle furanose est essentielle pour l'activité anti-HIV^[87]. En 2009, un nouveau type de lien apparaît pour verrouiller la conformation du **55** en sud entre l'hydroxyle 2' et le carbone 5' par le biais d'un pont oxazole^[88].

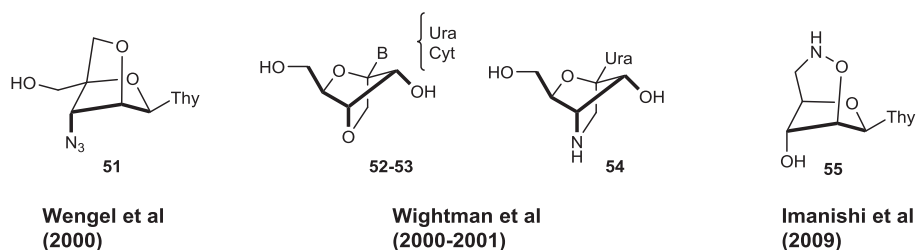


Figure 21: Représentation de quelques nucléosides en conformation sud

Mais le lien le plus intéressant et le plus employé pour bloquer les sucres en conformation sud est à considérer entre les positions 3' et 4'. Imanishi et *coll.* utilisent dès les années 2000, le classique pont oxétane **56-60** (Figure 22). Des études conformationnelles s'appuyant sur des données RMN ^1H , des analyses RX et des logiciels de modélisation moléculaire confirment qu'ils se trouvent en conformation sud^[89]. La même méthodologie a permis la synthèse de 4',3'-azétidine **66-68**, confirmant les études faites pour l'oxétane^[90].

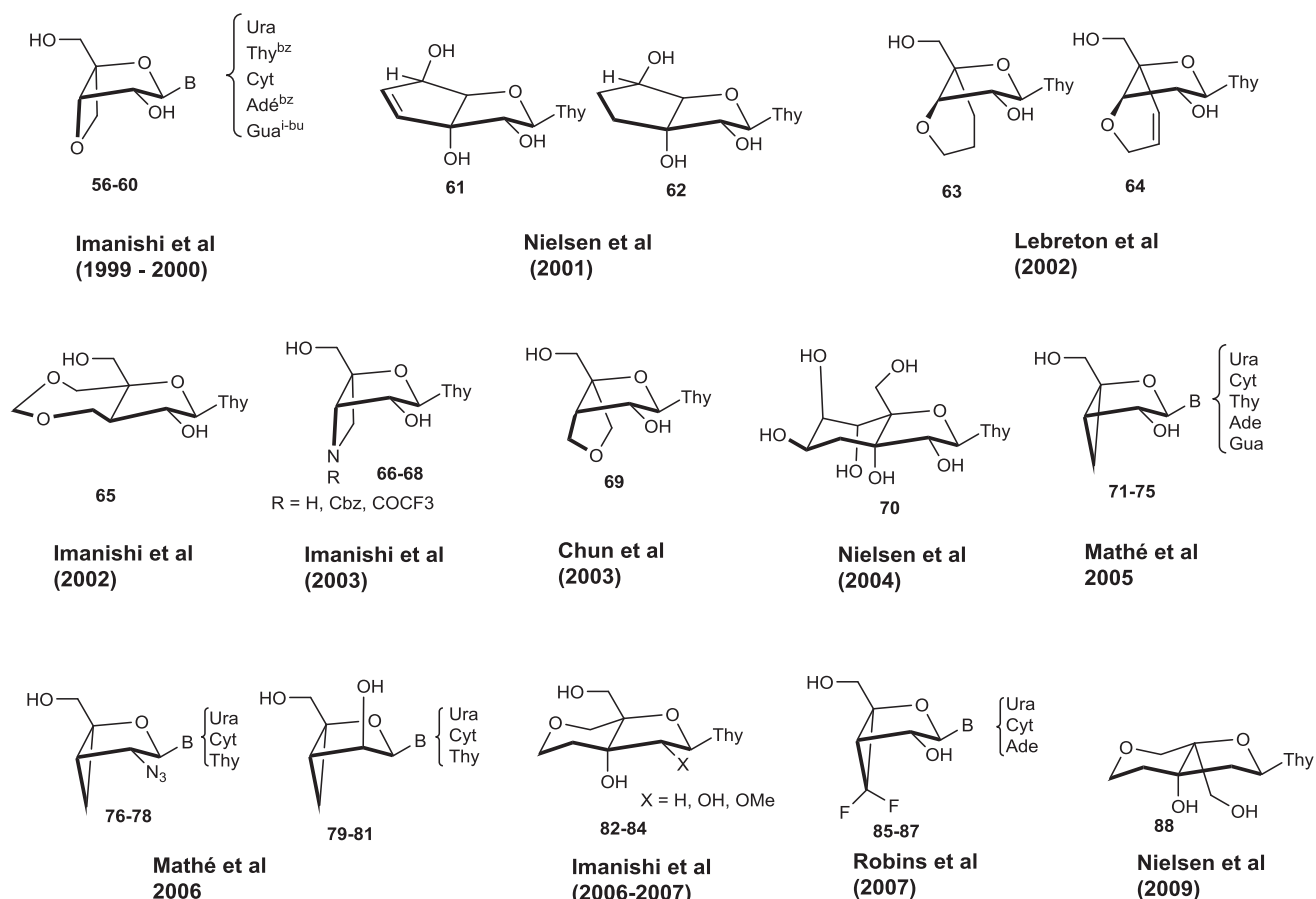


Figure 22 : Nucléosides en conformation sud du fait d'un lien 3'-4'

Ensuite, un peu comme dans les nucléosides à conformation nord, de nouveaux types de liens un peu plus exotiques 3',4' sont apparus. Mathé et Gosselin ont rapporté la synthèse de type 2-oxabicyclo[3,1,0]hexane ce qui revient à ajouter un cyclopropane dans la liaison 3'-4'^[91]. Ainsi, les composés **71-81** ont-ils été isolés en faisant varier les nucléobases utilisées et le groupement en 2' (OH, azido, et même méthylène). Les analyses conformationnelles ont confirmé que ces structures adoptent bien une conformation se situant dans l'hémisphère sud-est (entre ⁰T₁ et ²E) du cycle pseudo-rotationnel. Quelques années plus tard, l'introduction de deux fluors par Robins et *coll.* sur le carbone du pont cyclopropane ont déterminé une structure beaucoup plus proche de la conformation sud (P = 159°, ²E) par des analyses conformationnelles^[92] dans laquelle la nucléobase se plaçait en position anti. Les groupes de Chun et Lebreton ont introduit sur des nucléosides de type thymidine des liens tétrahydrofuranes **69**^[93] et tétrahydropyranes **63** et **64**^[94]. Par leur grande constante de couplage J_{H1'-H2'}, il est possible de dire que ces structures bicycliques sont contraintes en conformation sud.

Une fois les ponts 3',4'- oxétane et azétidine réalisés, Imanishi et *coll.* se sont lancés dans la synthèse de nucléosides bicycliques de type 4,7-dioxabicyclo[4,3,0]nonane **82-84**^[95] et trioxabicyclo[5,3,0]décane **65**^[96] par introduction d'une chaîne carbonée entre les carbone C3' et C4'. La jonction de cycle est cette fois « trans » et toujours localisée au niveau de la liaison 3'-4'

contrairement aux composés azétidines et oxétanes synthétisés préalablement. La conformation bloquée sud a été confirmée par analyse RMN ^1H (constante de couplage $J_{\text{H1}'\text{-H2}'}$) et de structures RX.

Le groupe de Nielsen a été le premier à introduire cette jonction de cycle « trans » au niveau de la liaison 3'-4' permettant la synthèse de composés bicycliques bloqués en conformation sud **70**^[97]. En effet, les carbones 3' et 4' sont reliés par un pont cyclohexane **70**. Sur les structures **61-62**, il s'agit également de relier les carbones C3' et C5' par un pont cyclopentane ou cyclopentène^[98]. La conformation sud est confirmée par des analyses RMN ^1H et par une analyse aux rayons X qui a révélé que les structures **61**, **62**, et **70** étaient bloquées en conformation sud. Le groupe de Nielsen a aussi mis au point une synthèse du composé trans **88**^[86] ainsi que son isomère cis (nord conformation) montrant que l'introduction de **88** dans les oligonucléotides était plus compliquée que son isomère en jonction de cycle cis.

Il est important de signaler que la liste de furanose en conformation bloquée sud et nord ci-dessus n'est pas du tout une liste exhaustive mais permet de rendre compte des stratégies couramment utilisées pour bloquer la structure du ribofuranose et entrevoir les groupes de recherche spécialisés dans ce genre de chimie de synthèse.

C.I.5. Quelques nucléosides en conformation est

Il existe également des nucléosides bloqués en conformation est, il s'agit souvent de nucléosides possédant un pont entre les atomes 2' et 3' du cycle comme les molécules **89-92**^[99] ou entre les atomes 1' et 4' comme la structure **93**^[63] (Figure 23). La conformation ouest existe également (Figure 18) mais semble tout de même moins favorable (substituants en 1' et 5' en axial, éclipsé pour les substituants 2' et 3'), plus original pour un nucléoside naturel. Ces nucléosides montrent quasi systématiquement des activités moins élevées que les analogues sud et nord. Depuis longtemps, il est supposé que quand un nucléoside ou un nucléotide se lie à une enzyme, seulement une des conformations du ribofuranose est présente dans le complexe avec le site actif de l'enzyme (nord ou sud).

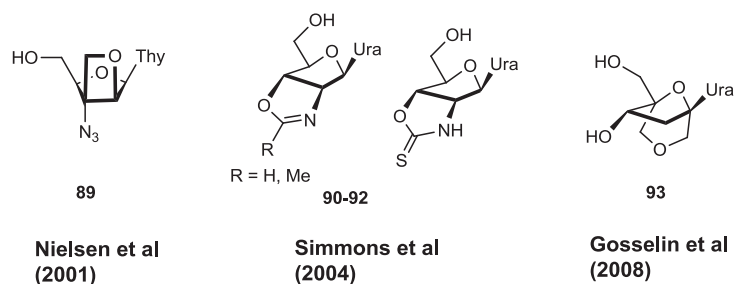


Figure 23 : Nucléosides en conformation est

C.II. Pourquoi l'utilisation du bicyclo[3,1,0]hexane comme bio-isostère des conformations du ribofuranose

C'est au cours des années 80, que les scientifiques ont évoqué et synthétisé une nouvelle classe de nucléosides dite entièrement carbonée. Cette famille a été découverte suite à la description de molécules de type néplanocine isolées à partir du champignon *Ampuriella regularis*^[100]. Parmi cette famille la néplanocine A est la molécule la plus connue du fait de ces propriétés antivirales et antitumorales largement étudiées (Figure 24). Dans la structure aux rayons X d'une néplanocine, la C, il est alors remarqué que le motif oxabicyclo[3,1,0]hexane présente une conformation nord^[101].

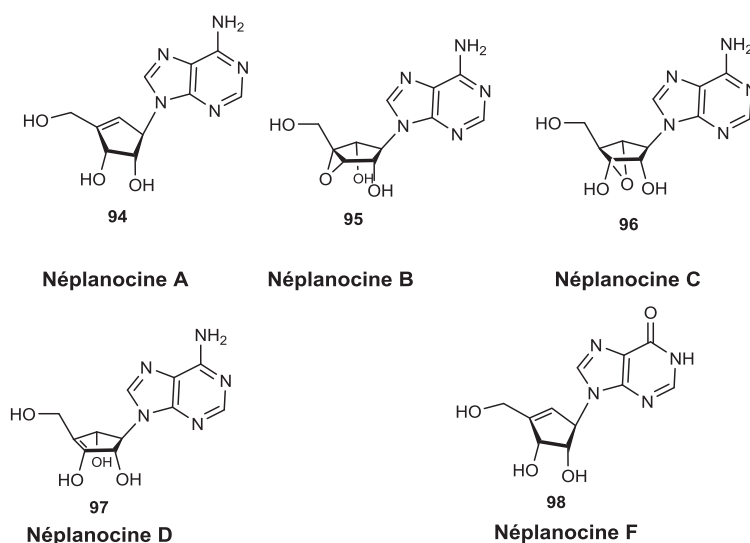


Figure 24 : Famille de la Néplanocine

Cette observation inspire Marquez et Altmann qui ont l'idée de remplacer l'oxygène du cycle époxyde par un carbone. La structure cyclopropanique résultante est donc plus stable que l'époxyde (qui est une fonction plus réactive). Marquez et Altmann imaginent alors deux structures différentes dans lesquelles le cyclopropane est introduit dans la liaison 3'-4' pour fixer la conformation nord du nucléoside et dans la liaison O4'-C1' pour fixer le nucléoside en conformation sud^[102]. Bien sûr, une fois le cyclopropane introduit, l'équilibre entre ces deux conformations est impossible, elles sont dites restreintes (Figure 25).

Durant les années qui suivent, le groupe de Marquez se lance dans la synthèse d'analogues nucléosidiques de type ribo-, désoxyribo-, didéoxy- possédant le cyclopropane de manière à bloquer leur structure dans une conformation sud ou dans une conformation nord. Dans une partie ultérieure, nous verrons l'ensemble des analogues synthétisés et étudiés (C.II.2) entre les années 1993 et 2012 par le groupe de Marquez et celui d'Altmann.

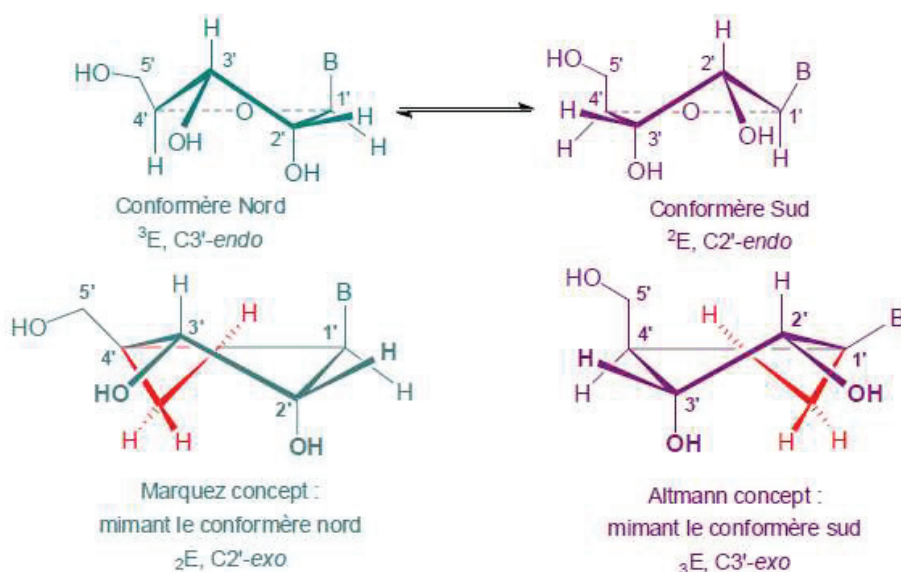


Figure 25 : Schéma montrant les conformations bloquées bicyclo[3,1,0]hexane dont l'équilibre est impossible

C.II.1. Conformations pseudo-bateau exclusives

Après une recherche dans la base de données cristallographiques de Cambridge, il a été démontré que ces systèmes bicyclo[3,1,0]hexane adoptaient une conformation pseudo-bateau exclusive. Ce résultat a ensuite été confirmé par des calculs *ab-initio*^[103]. De plus, des études d'énergies potentielles de surface menées sur les analogues (N)- et (S)-méthanocarba de la thymidine ont montré également que la conformation pseudo-bateau était sans nul doute la conformation la plus stable de ce genre de système^[104].

Ces hypothèses sont ensuite confirmées par des données RMN 1H qui mettent en évidence des constances de couplages nulles entre les protons H1'-H6' et entre H1'-H2' pour le composé nord (Figure 27). Ces constantes de couplage nulles ou négligeables permettent de déduire que les angles diédraux H6'-C6'-C1'-H1' et H1'-C1'-C2'-H2' sont proches de 90°C ce qui valident la conformation pseudo-bateau exclusive du composé nord (Figure 26A)^[105].

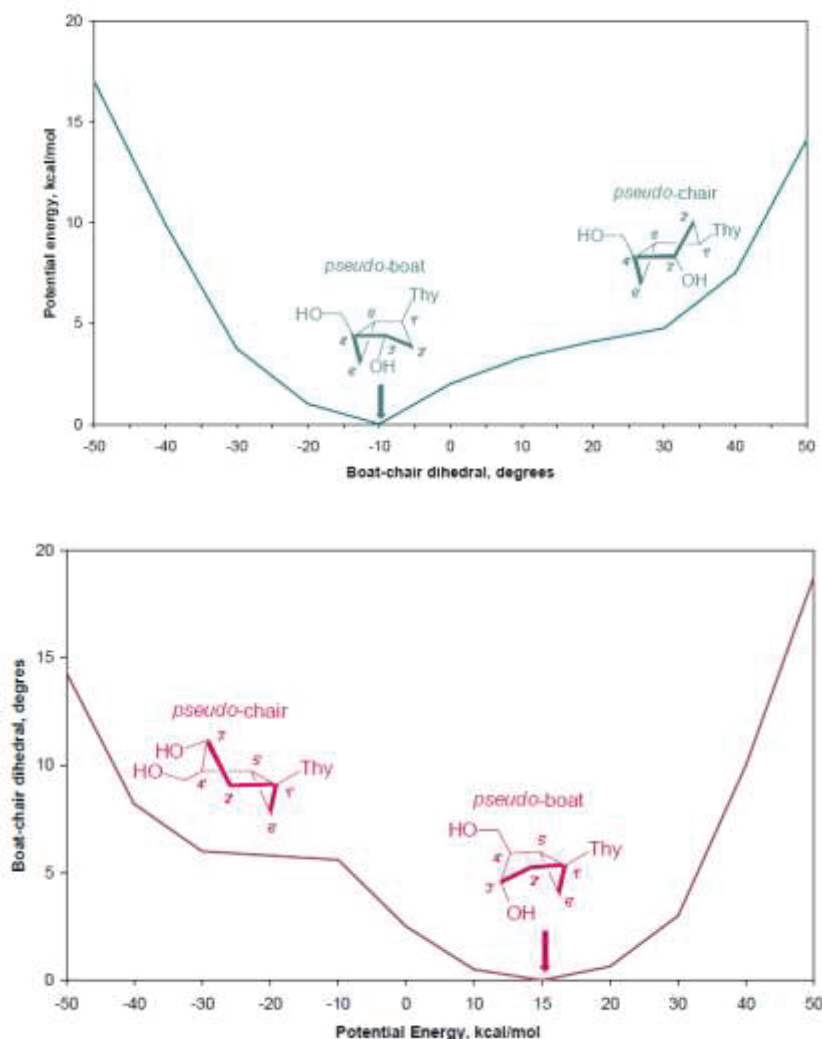


Figure 26 : Courbe de l'énergie potentielle de surface de la (N)- bicyclo[3,1,0]hexane 26A (en bleu) et de la sud bicyclo[3,1,0]hexane 26B en rose montrant les barrières énergétiques entre leur conformation pseudo-bateau et pseudo-chaise.

Pour le composé sud la constante de couplage quasi-nulle entre H6' et H4' confirme que l'angle diédral H6'-C6'-C4'-H4' est proche de 90°C ce qui semble possible seulement dans une conformation pseudo-bateau (Figure 26B).

Les conformations nord et sud sont confirmées par des analyses NOE donnant les valeurs des angles pseudo-rotationnels de phase et les valeurs de ν_{\max} . Les valeurs sont très proches de 198° et 342° qui situent respectivement les conformations nord et sud dans les zones ${}_2E$ et ${}_3E$, à plus ou moins 18° des conformations idéalement nord (0°) et idéalement sud (180°) définies. Les ν_{\max} sont compris entre 29-39°, ce qui signifie qu'ils sont légèrement en dessous des amplitudes des ribofuranoses. Néanmoins, ces structures carbocycliques sont de très bons mimes des conformations extrêmes du ribofuranose^[106].

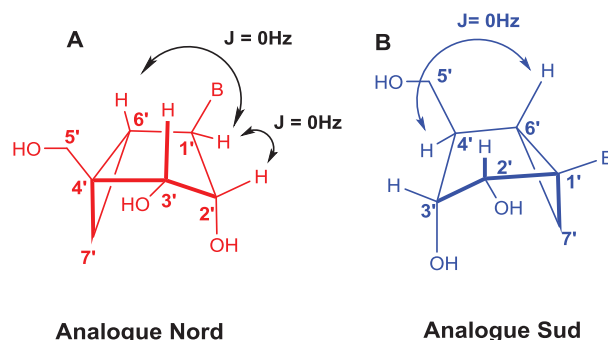


Figure 27 : Constantes de couplage caractéristiques des analogues bicyclo[3,1,0]hexanes

C.II.2. Annuaire des divers nucléosides carboné Nord et Sud déjà synthétisés

(N)-méthanocarba nucléosides

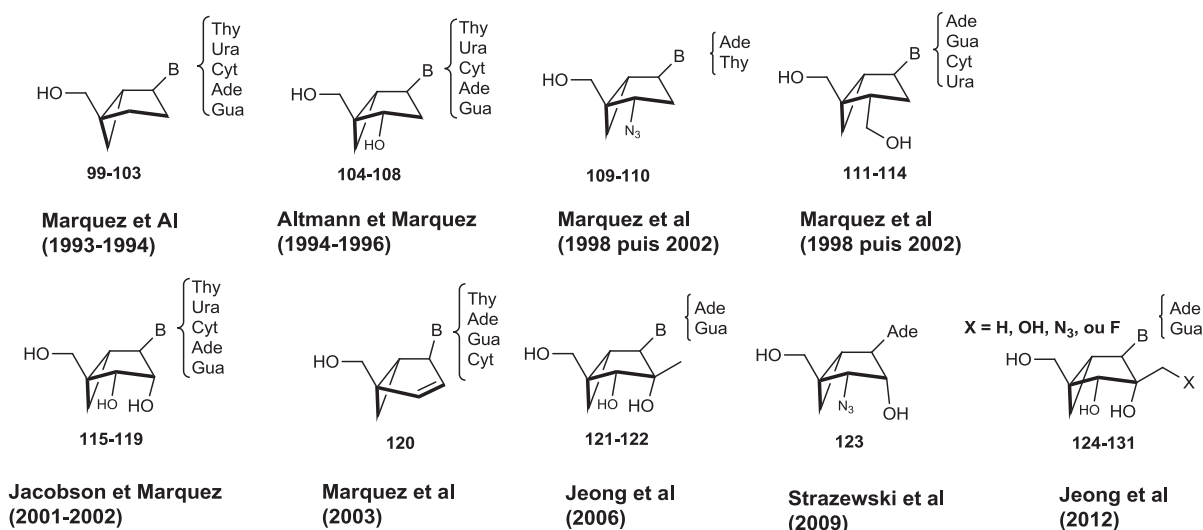


Figure 28 : Analogues (N)-méthanocarba nucléosides

Dans un premier temps, nous allons voir une grande partie des analogues synthétisés par les groupes travaillant sur le sujet et notamment le groupe de Marquez (Figure 28 et 29). De ce fait, en faisant varier les groupements fonctionnels sur les carbones 2', 3', et la nucléobase, il a été possible d'isoler des analogues bicyclo[3,1,0]hexanes dans les séries didéoxy-, désoxy- (dN) et ribo- (rN). Les premières synthèses d'analogues (N)-méthanocarba sont réalisées dans les années 1990 par Altmann et Marquez dans les séries didéoxy **99-103**^[102, 107] et désoxyribo **104-108**^[108].

Ensuite, Marquez décrit une synthèse d'un analogue de l'AZT bloqué en conformation nord et sud par un pont cyclopropane **109-110** et **137-138**^[87, 109]. Les premiers analogues (N)-methanocarba en série ribofuranose sont synthétisés en 2002 par les groupes de Marquez, Altmann et Jacobson **115-119**^[110]. Ils sont ensuite dérivés de plus en plus en série désoxyribo et ribo en ajoutant une forte variété

de nucléobase, et des substituants sur les carbones 3' **111-114**^[111], un méthyle sur le carbone 2' **121-122**^[112] ou même des substituants plus lourd sur le carbone 3' (CH₂OH, CH₂F ou CH₂N₃), composé **124-131**^[113].

En 2009, un analogue en conformation nord et en série ribo présentant une nucléobase adénine et un groupement azido sur le carbone 3' est décrit par notre laboratoire **123**^[114]. Il donne naissance quelques années plus tard à l'analogue nord de la Puromycine, premier composé permettant le mime de l'antibiotique naturel et bloqué dans une conformation nord^[115]. Des analogues en conformation sud ont été synthétisés et isolés dans la même période dans le but de faire des comparaisons au sein des sites actifs de certaines enzymes. En effet, il est démontré depuis longtemps que les sites actifs des enzymes ont une préférence dans la conformation adoptée par le sucre lors des processus chimiques. Dès 1994, Altmann puis Marquez décrivent la première synthèse d'analogue (S)-Méthanocarba nucléosidiques en série dN, composé **132-136**^[102, 116] puis en série rN **141-142**^[117].

(S)-méthanocarba nucléosides

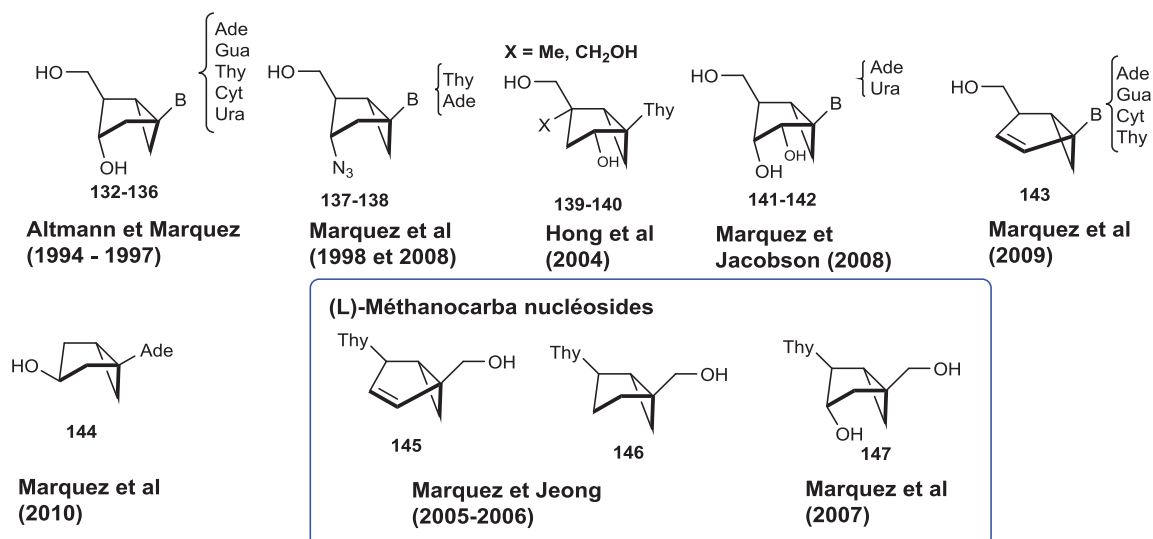


Figure 29 : Analogues (D) et (L)-méthanocarba nucléoside bloqués en conformation sud

Outre la synthèse d'un analogue de l'AZT en conformation bloquée sud^[87], s'en suit la synthèse de quelques composés plus exotiques **139-140** tels que ceux de Hong et *coll.* qui ont la particularité d'avoir un seul hydroxyle en position 2' et un substituant sur le carbone 4' (Me, CH₂OH)^[118]. En 2010, Marquez et *coll.* publient une nouvelle manière de former le bicyclo[3,1,0]hexane en série dN en une seule étape par un couplage de Kulinkovich-De Meijere, composé **144**^[119]. L'hydroxyle en position 3' est phosphaté par des méthodes chimiques et le composé est testé contre le HIV dans des cultures cellulaires. Il se révèle malheureusement inactif.

De plus, il est bon de citer que Marquez et *coll.* ont aussi mis au point des voies de synthèses vers des analogues (L)-méthanocarba nucléosidiques **145-147** qui ont été réalisés pour des tests de phosphorylation^[120]. L'ensemble de tous ces méthanocarba nucléosides en conformation nord et sud a

été testé sur une gamme d'enzyme de manière à identifier leur conformation préférée durant les processus biochimiques qu'elles catalysent ^[121]. Il est bon de signaler également que les groupements positionnés sur le carbocycle, en plus de la nature de la nucléobase, peuvent eux-aussi être importants dans le processus de catalyse d'une enzyme.

C.II.3. Utilisation biochimique des composés (S), (N)-méthanocarba-nucléosides

C.II.3.1. Généralité

La plupart de ces bicyclo[3,1,0]hexanes ont été utilisée pour étudier les conformations préférentiellement reconnues par certaines enzymes bien ciblées, ainsi que dans les récepteurs à adénosines^[105, 110a, 110c, 122]. Ainsi, ces structures ont-elles permis de déterminer que l'adénosine déaminase (ADA) a une forte préférence pour la conformation nord^[108a, 123] tandis que la cytidine déaminase (CDA) montre une grande préférence pour une conformation sud lors du processus de déamination (schéma 12). Il est possible de déaminer 10⁴ plus rapidement un composé désoxyribo de conformation nord (N)-MCdA que sud (S)-MCdA.

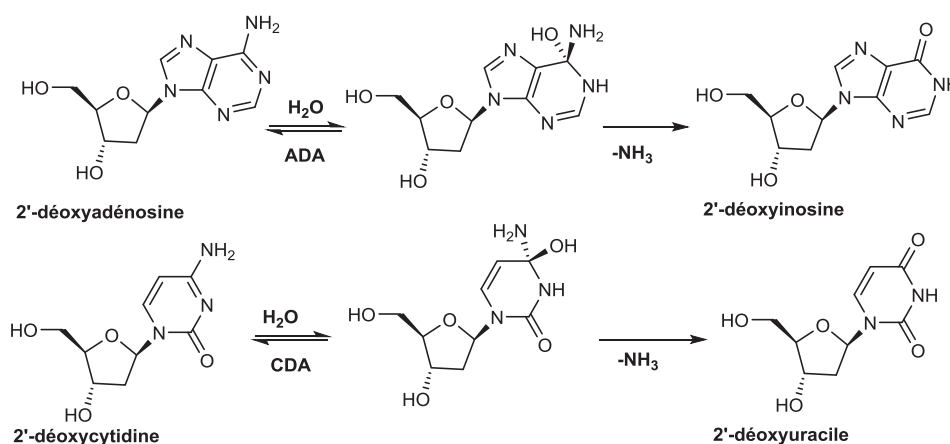


Schéma 12 : Déamination de la 2'-désoxyadénosine par ADA et la 2'-désoxycytidine par CDA

Récemment, il a même été étudié l'influence de ces conformations dans les 2 classes de transporteurs (human Concentrative Nucleoside Transporters (hCNTs) / human Equilibrative Nucleoside Transporters (hENTs)) de nucléosides membranaires humains, bien utiles pour apporter la matière de départ dans les voies de récupération (Partie B.II.1.2). Par conséquent, il a été découvert que les transporteurs hCNTs étaient bien plus efficaces pour le transport des nucléosides en conformation nord alors que les hENTs étaient plus sensibles aux conformations sud^[124]. Mais l'efficacité d'un médicament de type nucléosidique est souvent fortement liée à sa faculté à être incorporée dans l'ADN c'est-à-dire par sa faculté à être substrat de différentes classes d'enzymes :

- Les kinases responsables de la conversion du nucléoside en nucléotides triphosphate ;
- Les ADN et ARN polymérase, la cible finale, l'enzyme responsable de son incorporation dans l'ADN lors de la réplication du génome, et l'enzyme responsable de la transcription de l'ADN en ARN.

Des recherches du groupe de Marquez sur une lignée cellulaire de tumeurs murines a révélé que les polymérase semblaient plus sensibles à la conformation nord des méthancarbacycle^[87, 125]. En effet, les (N)-MCdTTP sont plus facilement reconnus et incorporés dans l'ADN des Herpes Simplex Virus (HSV-1 et HSV-2) c'est-à-dire qu'ils se révèlent être substrat de la reverse transcriptase (RT). Il est bon d'expliquer que la transcriptase inverse ou rétrotranscriptase (association de deux polymérase, une de l'ADN-ARN dépendante et l'autre ADN-ADN dépendante) est une enzyme spécifique aux rétrovirus. Ces deux polymérase transcrivent en sens inverse de la direction standard (obtention d'ADN à partir d'ARN) et permettent l'intégration du génome virale dans l'hôte causant l'infection.

Les ADN polymérase utilisent donc les ribofuranoses dans leur conformation nord lors de la réplication du génome et le (N)-MCdT semble être un bon substrat de la transcriptase inverse. Une fois le composé nord incorporé, la traduction et la transcription du brin est impossible ce qui pousse la cellule infectée vers l'apoptose. Mais la réponse biologique dépend souvent de l'incorporation du principe actif dans l'ADN, il est important de regarder si ces composés sont également triphosphorylés facilement par les différentes kinases. N'existant à notre connaissance aucune littérature sur les méthancarba-rN, nous nous focaliserons donc sur les méthancarba-dN pour la partie suivante en regardant les préférences conformationnelles des kinases virales et cellulaires sur les méthacarba-dN.

C.II.3.2. Kinase virale telle que HSV-tk

Dès les années 2000, le groupe de Marquez s'est concentré sur la phosphorylation des méthancarbacycles afin de regarder si la conformation préférentielle des kinases étaient la même que celle des polymérase (nord). Dans une étude, ils ont réussi à mettre en évidence que dans les cellules infectées par HSV-1, il y avait une grande différence de phosphorylation entre conformères nord **104** et sud **134**^[125]. Alors qu'au stade monophosphate la différence est invisible, on peut voir ensuite que HSV-tk catalyse le deuxième et le troisième stade de phosphatation préférentiellement sur le conformère sud (Tableau 3) dans les cellules infectées.

Table 1. Levels of *N*-MCT and *S*-MCT Phosphates (pmoles/10⁶ cells) in Uninfected and HSV-1-infected Vero Cells

metabolite	<i>N</i> -MCT		<i>S</i> -MCT	
	uninfected cells	HSV-1 infected	uninfected cells	HSV-1 infected
MP	3.212 ± 0.152	76 ± 0.9	0.031 ± 0.034	72 ± 5.4
DP	0.032 ± 0.024	82 ± 6.3	0.021 ± 0.021	378 ± 29
TP	0.019 ± 0.012	197 ± 14.6	0.028 ± 0.011	490 ± 67

Tableau 3 : Phosphorylation des (N)-MCdT et (S)-MCdT

Dans la continuité de cette étude, l'influence de la conformation sud sur l'ensemble des étapes de phosphorylation a été suspectée. Pour confirmer cette hypothèse Marquez et *coll.* ont eu l'idée d'effectuer la synthèse de (L)-méthanocarba nucléoside en conformation bloquée sud **146** et **147** et de comparer leurs étapes de phosphorylation avec les composés **104** et **134** en série infectée. Le passage de **134** à **146** provoque la fixation de la nucléobase dans une conformation *syn* alors qu'elle est *anti* dans **134**^[120, 121b, c]. Grâce à cette modification structurale mineure, l'activité de la première étape de phosphorylation a été grandement augmentée mais celle des étapes supérieures grandement diminuées montrant une certaine dépendance de l'activité au 3'-OH du composé. Lors de l'ajout de l'hydroxyle en 3' dans le composé **147**, il y a eu récupération de l'activité globale des étapes de di- et triphosphorylation tout en maintenant la bonne activité de la première étape de phosphatation. De cette étude, nous pouvons en déduire plusieurs remarques :

- Le déplacement du cyclopropane qui caractérise la différence entre **134** et **146**, **147** permet de fixer la nucléobase dans une conformation *syn* alors qu'elle se trouve en *anti* dans le composé **134**. Ceci améliore l'activité de la première étape de phosphorylation permettant aux composés sud d'être monophosphatés plus facilement qu'un composé nord ;
- La présence de l'hydroxyle en 3' qui est la différence entre **146** et **147** améliore l'activité de HSV-tk dans l'étape de diphosphatation et triphosphatation ;
- Alors que l'enzyme responsable de la triphosphorylation semble être seulement dépendante de la conformation de l'analogue, les enzymes responsables de la mono- et diphosphorylation possède des contraintes conformationnelles supplémentaires ;
- Un seul énantiomère du composé **147** est substrat de HSV-tk^[121a].

L'ensemble de ces observations permette de dire que le bicyclo[3,1,0]hexane est un squelette qui peut être spécifiquement sculpté pour répondre aux exigences conformationnelles des enzymes. Mais qu'en est-il des kinases cellulaires humaines ? Est-ce que la préférence des enzymes pour la conformation sud se confirme ?

C.II.3.3. Kinase cellulaire

Très récemment, les groupes de Eriksson et *coll.* et Marquez et *coll.* ont étudié l'influence des conformations des méthancarba-nucléosides de l'adénine et de la thymine (**106**, **107**, **132** et **135**) sur les étapes de phosphorylations des dN et rN kinases dCK, dGK, TK1, TK2, UCK2, CMPK1, et NDPK^[126]. Bien que les nucléosides utilisés soient réellement des dN, cela nous apporte par similitude quelques réponses quant-aux préférences conformationnelles des kinases cellulaires sur les rN.

L'absence de préférence (entre (N)-MCdC et (S)-MCdC) de la dCK s'explique sans doute par une mauvaise orientation de la nucléobase que Marquez et *coll.* ont déjà mis en évidence dans leurs recherches sur HSV-tk (Tableau 4). En effet, il est observé que (N)-MCdC et (N)-MCdA ont une orientation *anti*, que (S)-MCdC possède une orientation *syn* et que (S)-MCdA est à moitié *syn* et à moitié *anti*. De cette observation, nous pouvons déduire que la remarquable monophosphorylation du (S)-MCdA est le résultat du fait que le substrat répond aux deux contraintes de l'enzyme, c'est-à-dire une structure C2'-endo du sucre et une nucléobase en *anti*. Ceci implique que malgré tout, le meilleur résultat de monophosphorylation obtenue pour (N)-MCdC que pour (S)-MCdC ne remet probablement pas en question la préférence de cette enzyme pour la conformation sud.

<u>Enzymes</u>	<u>TK1</u>	<u>TK2</u>	<u>dCK</u>	<u>dGK</u>	<u>UCK2</u>	<u>CMPK1</u>	<u>NDPK</u>
Substrats préférés	dT, dU	dT, dU, dC	dC, dA, dG	dG, dA, dI	U, C	MC, MA	dND
Composés utilisés	MCdC MCdA	MCdC	MCdC / MCdA	MCdA	MCdC MCdA	MCdCMP MCdAMP	(N)-MCdCDP (S)-MCdCDP
Préférence pour MCdA	NA	-	Sud très forte	Sud très forte	NA	Sud très forte	Sud très forte
Préférence pour MCdT	NA	Sud très forte	Sud faible	-	NA	Nord très forte	inconnu

Tableau 4 : Préférences conformationnelles de quelques kinases

Sur les 5 kinases responsables de la monophosphatation des dN testées dans cette publication trois montrent une préférence avérées pour la conformation sud tandis que deux sont inactives sur les

substrats traités (UCK2 et TK1). Parmi les quatre restantes aucunes données ne sont disponibles à ce jour.

Alors que la triphosphorylation du (S)-MCdA semble très probable lors des processus cellulaires, celle du (N)-MCdA semble compromise (très limitée) puisqu'aucunes des kinases (spécialisées dans la monophosphorylation de dA et dG), cellulaire (dCK) ou mitochondriale (dGK), testées semblent pouvoir le monophosphoryler efficacement. Au contraire du nord, le sud ne sera pas bien incorporé dans l'ADN. De plus, ces composés ne semblent pas pouvoir induire de métabolites toxiques comme la puromycine naturelle. En effet, des études ne montrent aucune toxicité des cellules entre 0 et 200 μM durant des temps d'incubation de 48h.

La puromycine et surtout son métabolite toxique la PAN est capable d'être substrat des ARN et ADN polymérases et donc de s'incorporer dans le génôme provoquant des dégats irréversibles. Pour contourner cette grande toxicité et pouvoir utiliser la puromycine à des buts thérapeutiques, il semble que l'analogue (N) et (S) soient des bonnes alternatives. Alors que l'analogue (N) semble non toxique, l'analogue (S) peut effectivement se triphosphoryler en petite quantité (par rapport à la puromycine), induisant ou non une légère toxicité.

D. Objectifs de la thèse

D.I. Stratégies proposées pour la catalyse du transfert peptidique dans les différents sites ribosomales

Dans la partie A.III.5, nous avons vu que l'hydroxyle 2' de l'A2451 pouvait expliquer à lui seul une accélération ribosomale de l'ordre de 10^3 dans le transfert peptidique. Comme l'aminolyse du transfert peptidique se fait au sein du site P du ribosome à une vitesse d'au moins 10^7 par rapport à une aminolyse chimique non-ribosomale, il y a encore une forte partie de cette catalyse qui n'est pas encore comprise. De plus, l'intervention d'une ou deux molécules d'eau dans le mécanisme d'échange de trois protons dans un état intermédiaire à huit centres décrit par Rodnina et *coll.*^[20], peut également participer à une partie de cette catalyse. Toutefois, l'entière compréhension de cette catalyse est incomplète.

Dès 1972, Altona et *coll.* ont décrit en premier l'influence probable des substrats du site A du ribosome sur la réaction de transfert peptidique^[64]. Nous émettons l'hypothèse au sein de notre laboratoire que les sites accepteurs et donneurs du ribosome auraient une préférence quant-aux conformations adoptées par les riboses des ARNt-aminoacylé, puromycine et autres analogues. Cette préférence conformationnelle pourrait contribuer à la catalyse du transfert peptidique au même titre que l'hydroxyle 2' de l'A2451, le ou les molécules d'eau et l'hydroxyle 2' de l'A76 terminale.

D.I.1. Influence de la conformation du ribofuranose de l'adénosine terminale de l'ARNt-aminoacylé sur la catalyse peptidique au sein du site A du ribosome

Pour illustrer notre hypothèse nous allons dans un premier temps rechercher des données nous permettant de confirmer les conformations des ribofuranose dans l'ensemble du processus de la biosynthèse des protéines : ARNt-3'-aminoacylé, complexe ternaire, au sein de l'ARNt-aminoacylé dans le site A et dans le site P du ribosome.

D.I.1.1. Conformation adoptée par le ribofuranose au sein de l'ARNt-aminoacylé en solution et du complexe ternaire

Les études conformationnelles ont prouvé que la puromycine adoptait préférentiellement en solution une conformation nord (75%, $^3J_{H1'-H2'} = 2,5\text{Hz}$) contrairement à un ARNt-3'-aminoacylé dont l'adénylate 3'-terminal (A76) préférerait en solution une conformation plutôt sud (75%, $^3J_{H1'-H2'} = 7,5\text{Hz}$)^[127]. L'ensemble de ces données sont complétées par des structures cristallines de complexes ternaires décrites par Nyborg et coll. montrant que le ribofuranose des adénosines 3'-terminales présentes au sein de ces complexes ternaires adoptent une conformation totalement biaisée en sud^[128].

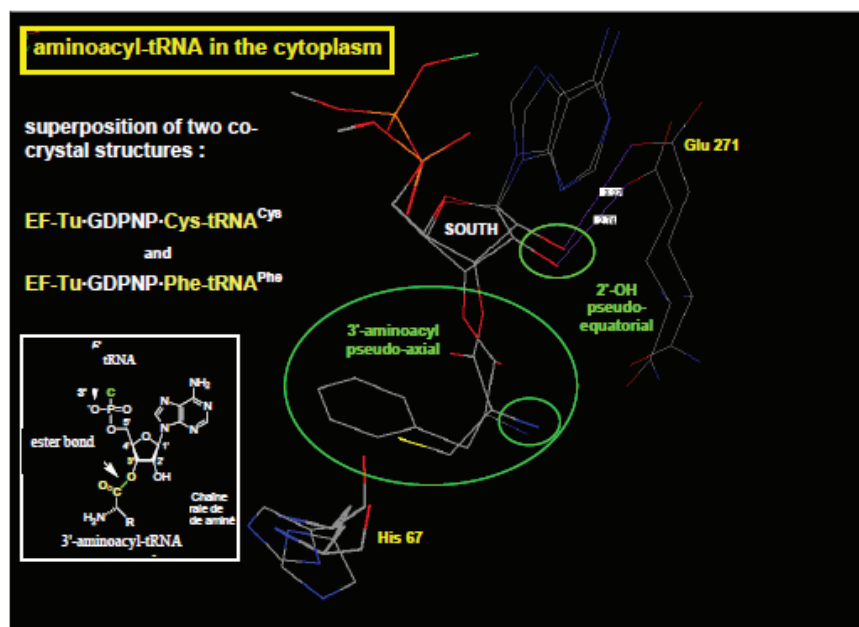


Figure 30 : Structures cristallines des complexes ternaires Cys-ARNt-EF-Tu-GDP et de Phe-ARNt-EF-Tu-GDP

En effet, l'hydroxyle en position 2'-terminal semble être repoussé en position équatoriale car il interagit à l'aide de liaisons hydrogènes avec le glutamate 271. La chaîne 3'-aminoacylée semble,

quant-à-elle, placée en axiale stabilisée par des interactions électrostatiques avec le résidu histidine 67 (Figure 30). Ces deux éléments sont caractéristiques d'une conformation sud du ribofuranose.

D.I.1.2. Conformations probables adoptées par le ribofuranose au sein du site A du ribosome

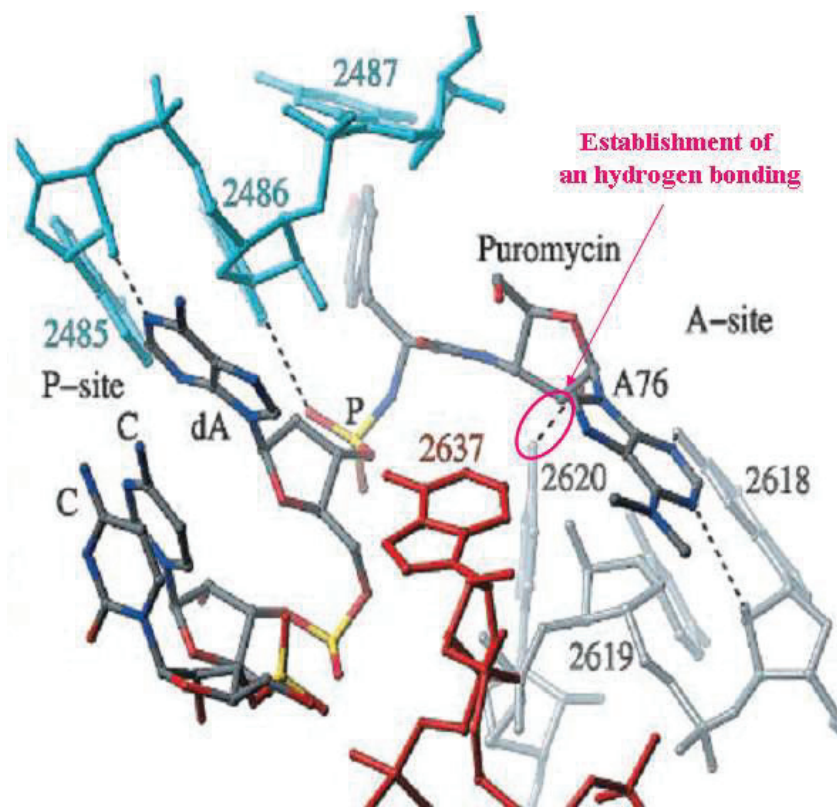


Figure 31 : Structure cristalline des sites actifs du ribosome portant l'inhibiteur de Yarus

Dans les années 2000, l'inhibiteur de Yarus a été très décrit mais restait l'un des outils les plus accessibles pour recueillir des informations sur la catalyse du transfert peptidique. Le groupe de Steitz a néanmoins réussi à cristalliser l'inhibiteur de Yarus dans le site A du ribosome et a, de la même manière, rapporté la modélisation de sa structure cristalline (Figure 31)^[5]. Dans cette figure, il est possible de voir que la nucléobase adopte une orientation pseudo-axiale tandis que la chaîne aminoacylée se place plutôt dans une position pseudo-équatoriale. Ces orientations sont caractéristiques d'une **conformation nord du ribofuranose au sein du site A du ribosome**. Cette conformation du ribofuranose est maintenue par la liaison H entre l'hydroxyle 2' de la puromycine et la fonction NH₂ de l'uridine U2620. De ce fait il y a de grandes chances que l'ARNt-aminoacylé greffé sur le site A du ribosome adopte une conformation nord. Il a donc une conformation différente de celle qu'il adopte lorsqu'il se trouve en complexe ternaire ou libre en solution.

De plus, comme nous l'avons vu précédemment, le groupe de Polacek a observé une liaison H entre l'A2451 et l'hydroxyle 2' de l'adénine terminale A76 de l'ARNt-peptidyle du site P (pointillé Figure 32). Cette liaison H se formerait suite à un changement conformationnel du ribofuranose de l'A76 qui passerait d'une configuration conventionnelle nord (normale dans ce genre d'édifice au sein du site P) à une conformation sud. Sur ce modèle, il est possible de voir que le ribofuranose de l'ARNt-aminoacylé est représenté en conformation nord. Cette information confirme les observations de Steitz et *coll.* vues précédemment.

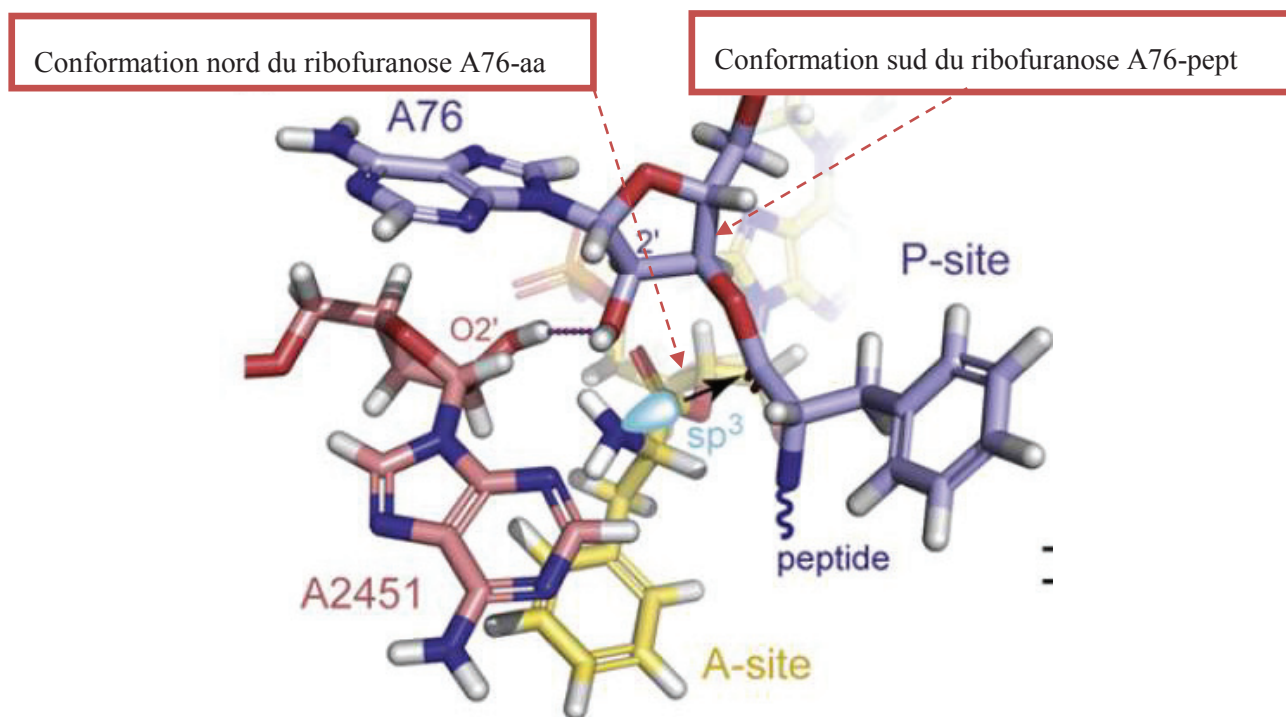


Figure 32 : Liaison H formée entre l'A2451 du PTC et l'A76 terminale du site P

A la vue de ces observations, nous pouvons dire avec \pm de certitudes que le ribofuranose a été convoyé dans une conformation sud sous forme de complexe ternaire mais adopte une conformation nord au moment du transfert peptidique ce qui suggère qu'il a subi un changement conformationnel entre ces étapes. Un changement conformationnel qui interviendrait vraisemblablement entre sa fixation sur le site A du ribosome et son attaque nucléophile lors du transfert peptidique.

D.I.2. Hypothèse du laboratoire sur la catalyse du transfert peptidique dans le ribosome

Le transfert peptidique s'effectuant entre la fonction α -amino de l'ARNt aminoacylé (présent dans le site A) et la chaîne polypeptidique en formation de l'ARNt-peptidyle (présent dans le site P), se fait 10^7 fois plus rapidement qu'une aminolyse non-ribosomal en milieu aqueux. Une grande partie de cette catalyse demeure toujours inexpliquée. Des calculs ab-initio effectués au laboratoire, ont

montré qu'en superposant les conformations nord et sud de la 3'-L-alanylamino-3'-désoxyadénosine, le groupe α -amino se déplace d'une distance de 6 ± 2 Angstrom lors du passage du ribofuranose d'une conformation sud ou à une conformation nord et inversement (Figure 33).

L'hypothèse du laboratoire est que le déplacement de l'équilibre conformationnel du ribofuranose de l'adénosine terminale de l'ARNt-aminoacylé participerait à la catalyse du transfert peptidique. Le passage de sa conformation sud à sa conformation nord (dans le site A du ribosome) positionnerait idéalement le groupe α -amino de la chaîne latérale de l'ARNt-aminoacylé en vue du mécanisme du transfert peptidique.

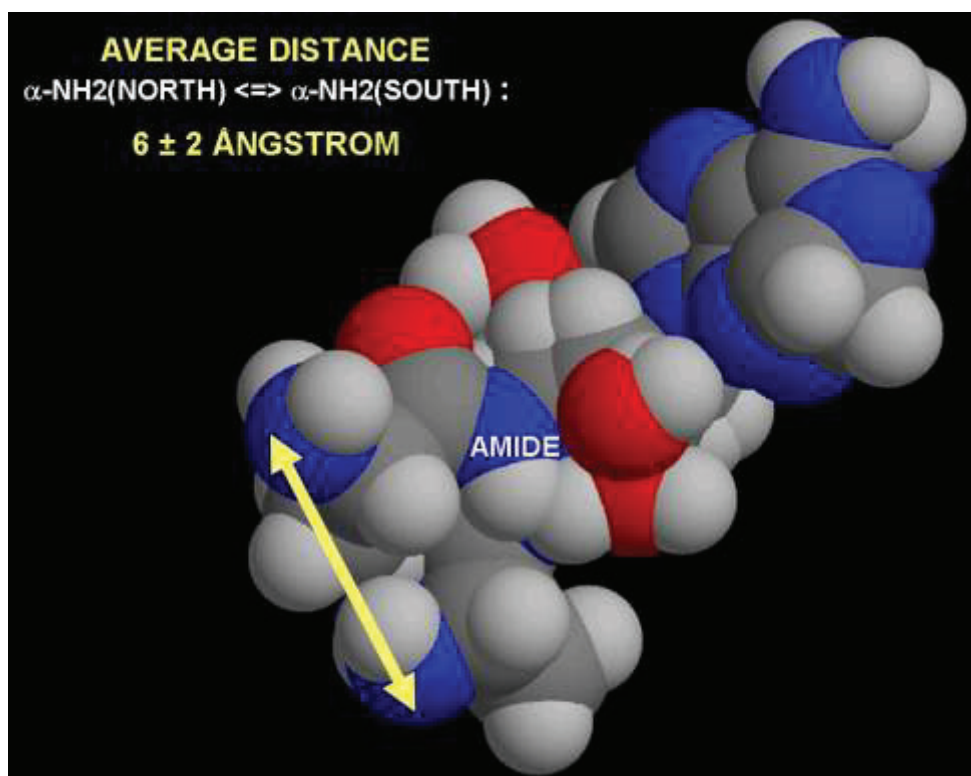


Figure 33 : Superposition des conformations nord et sud de la 3'-L-alanylamino-3'-désoxyadénosine

Dans un concept plus précis, ce serait l'hydrolyse d'une molécule de GTP en GDP qui libérerait l'ARNt-aminoacylé du complexe EF-TU^{aa}-ARNt. Comme dans sa forme privilégiée en solution l'ARNt-aminoacylé semble en conformation sud, il se lierait alors au site A du ribosome sous cette forme puis changerait de conformation (sud vers nord) à ce moment. Ce changement conformationnel induirait un rapprochement entre les fonctions α -amino de la chaîne latérale de l'ARNt-aminoacylé et la fonction ester de l'ARNt-peptidyle. Nous émettons l'hypothèse que ce changement conformationnel participerait à expliquer une partie de la catalyse du transfert peptidique.

D.II. Bibliothèque des analogues de la puromycine à conformations bloquées nord et sud déjà synthétisés en série ribo et désoxyribo

D.II.1. Généralité sur les analogues bicycliques ciblés et déjà synthétisés

Pour confirmer les hypothèses faites dans la partie ci-dessus, à savoir que la puromycine a de fortes chances d'adopter une conformation nord dans le site P du ribosome lors du transfert peptidique et que le changement conformationnel qui se produit participe réellement à la catalyse du transfert peptidique, la synthèse d'analogues à conformation bloquée de la puromycine est un enjeu majeur. En effet, en vue de mimer les conformations nord et sud de la puromycine, des méthano-carba analogues 2E 2'-exo et 3E 3'-exo fidèles à la théorie de Marquez et *coll.* ont été choisis (Figure 34). Ces structures construites sur un motif bicyclo[3,1,0]hexane permettent de bloquer la puromycine dans une conformation choisie et d'éviter tout équilibre.

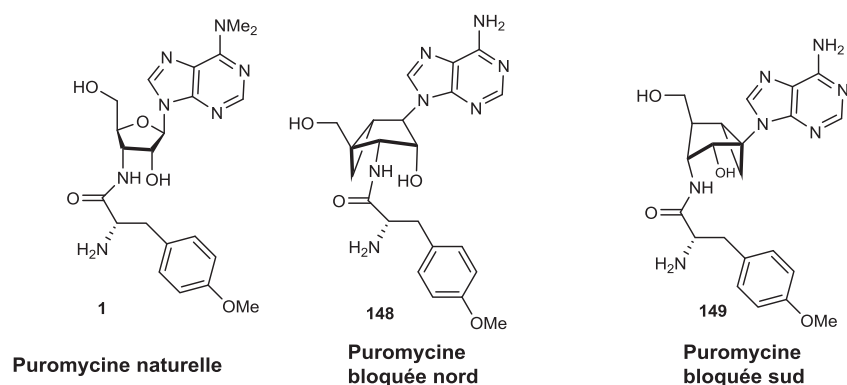


Figure 34 : Puromycine naturelle et puromycine synthétique bloquée sous forme de bicyclo[3,1,0]hexane en conformation nord et sud

Pour les analogues, les méthyles sur l'azote N⁶ ont disparu car il a déjà été développé que ces méthyles n'étaient pas indispensables à l'activité biologique de la molécule (Partie B.I.4). Le but du laboratoire est de comparer l'activité des composés **148** et **149** dans l'inhibition de la synthèse peptidique afin de remonter au moment précis où se passe l'interconversion S \Rightarrow N lors du transfert peptidique. Il est bon de signaler que le composé nord a déjà été synthétisé récemment dans le laboratoire et étudié biologiquement^[115]. L'objectif du projet est de trouver une voie de synthèse stéréosélective efficace pour la fabrication du composé **149** et de faire des comparaisons de résultats enzymologiques avec les composés **1** et **148** lors de l'inhibition du transfert peptidique. L'analogue nord inhibera mieux le ribosome lors de la synthèse protéique mais le sud va probablement mieux inhiber la formation des complexes ternaires en compétition avec les aminoacyl-ARNt. En mélange, ces composés sont une alternative crédible à l'utilisation de la puromycine chez l'homme dans la mesure où ils semblent moins toxiques que la puromycine elle-même.

En collaboration avec le groupe de Marquez, le laboratoire a aussi mis au point des synthèses de la puromycine dans sa version dN^[114]. Ainsi quatre analogues supplémentaires à conformation nord et sud bloqués ont-ils été synthétisés et étudiés au sein du ribosome (Figure 35). Ces analogues permettent une première comparaison d'inhibition entre analogues nord et sud. Sans surprise les composés nord se sont révélés plus actifs que les composés sud.

Le résultat de ces synthèses a démontré que la présence d'un hydroxyle en position 2' sur le système bicyclique est nécessaire pour améliorer les propriétés inhibitrices des analogues de la puromycine. Ces expériences enzymologiques permettront d'établir une relation structure conformationnelle - activité biologique pour les analogues structuraux de l'A76 terminale de l'ARNt-aminoacylé.

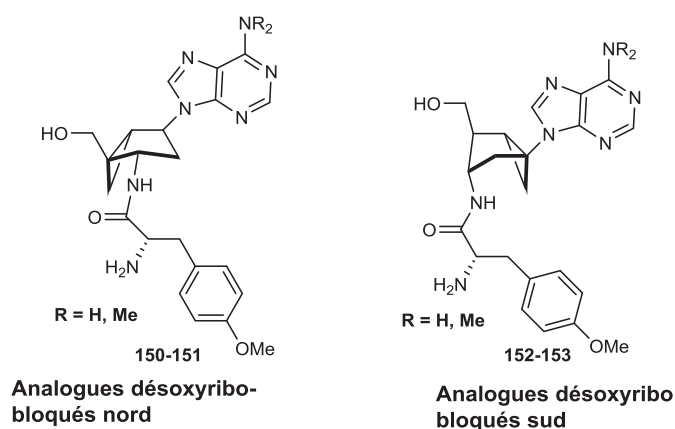


Figure 35 : Analogues 2'-désoxy bloqués en conformation nord et sud

D.II.2. Synthèse de l'analogue nord de la puromycine (2008)^[115a]

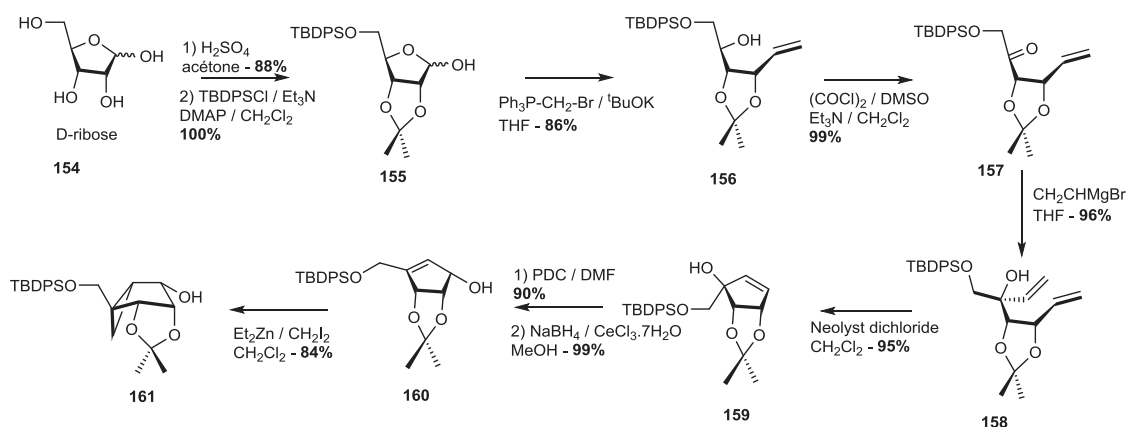


Schéma 13 : Synthèse du bicyclo[3,1,0]hexane en conformation nord possédant l'ensemble des stéréochimies attendues

The synthesis of compound **168** from compound **161** proceeds through several steps:

- 161** (a bicyclic acetal with a TBDPSO group) is reacted with **DIAD / PPH₃** and **N⁶,N⁶-bis-Boc adénine - THF** to yield **162** in **95%** yield.
- 162** is treated with **TFA - ClCH₂CH₂Cl** in **MeOH** to give **163** in **97%** yield.
- 163** is reacted with **CH₃CN / H₂O** to yield **164** in **88%** yield.
- 164** is treated with **CsOAc / 18-C-6** in **3A MS MeCN / Ph-H** to give **165** in **85%** yield.
- 165** is reacted with **HCl(aq) / MeOH** to yield **166** in **92%** yield.
- 166** is treated with **NaN₃ / H₂O / DMF** to give **167** in **74%** yield.
- 167** is reacted with **1) (OMe)₂CH-NBu₂** in **MeOH** (90% yield), followed by **2) Fmoc-Tyr(OMe)-OH** with **HOBt / DIC** and **3) PMe₃ / THF** (81% yield) to yield the final product **168**.

Ensuite la base N⁶, N⁶-bis-Boc-adénine est ajoutée sur la position 1' à l'aide d'une réaction de Mitsunobu pour former le composé **162** dont les groupements protecteurs sont enlevés en milieu acide **163** (Schéma 14)^[130]. L'objectif suivant est de remplacer le groupement hydroxyle en 3' par un groupement azido sans perdre la stéréochimie de l'hydroxyle 2'. Ceci a été possible à l'aide d'une bromoacétalisation de Mattocks permettant l'isolation du composé dibromé **164** dont l'hydrolyse du brome primaire dans des conditions très douces CsOAc et 18-crown-6 permettent de récupérer

l'hydroxyle en position 5', composé **165**. Les deux groupements acétyles sont ensuite déprotégés en condition acide et l'azido est rajouté par S_N sur le bromure secondaire en position 3'. L'acide aminé est ajouté au composé **167** par un couplage de Staudinger-Vilarrasa pour donner le composé **168** moyennant une étape de protection de l'azote N⁶ de l'adénine sous forme de dibutylformamidine. Ensuite, l'acide aminé et l'amine N⁶ de l'adénine sont déprotégés et le composé est lyophilisé dans l'acide trifluoroacétique (Schéma 15). Le composé est aussi isolé sous forme dinucléotidique à l'aide d'un couplage phosphoramidique avec la cytidine pour donner Cp-(N)-MCA-3'-(OMe)Tyr. Les deux composés sont alors testés et comparés dans le transfert peptidique dans le site A du ribosome ont montré des résultats semblables à ceux de l'antibiotique naturel.

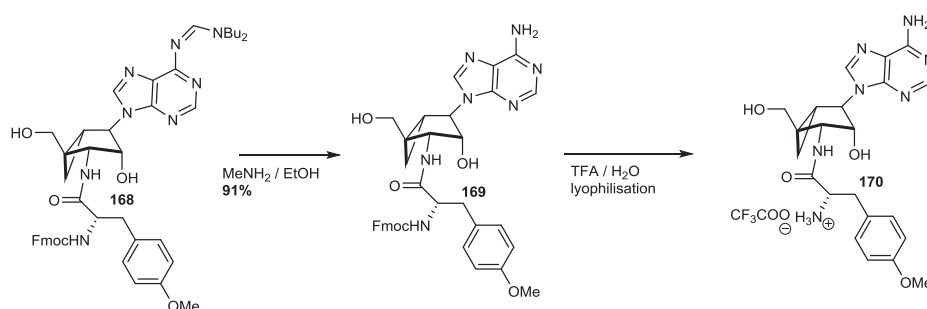


Schéma 15 : Déprotection et lyophilisation de l'analogue nord de la puromycine

Pour contrôler les résultats obtenus et confirmer certaines de nos hypothèses le groupe s'est ensuite penché sur la synthèse stéréosélective de l'analogue sud dans le cadre de mon projet de thèse. Plusieurs rétro-synthèses ont été envisagées et retenues comme stratégiquement intéressantes pour l'obtention du composé **149** qui a pour grande difficulté de présenter la base adénine directement liée à la jonction du système bicyclique.

D.II.3. Voies de synthèses envisagées pour l'analogue sud de la Puromycine

Trois méthodologies ont été imaginées pour la synthèse de l'analogue sud de la puromycine. La première considérée comme idéale est la migration d'une double liaison à partir d'un intermédiaire issu de la synthèse de l'analogue nord. Cette méthodologie permettrait de reprendre une grande partie des outils utilisés dans la précédente synthèse et de profiter des très bons rendements de cette synthèse de la néplanocine A de 10 étapes. La deuxième méthodologie fait appel à la théorie de Jeong et *coll.* ainsi que Schneller et *coll.*, elle possède les défauts d'être très longue en plus d'être convergente mais aussi l'avantage d'être décrit avec précision. Le seul point d'interrogation vient du fait que la cyclopropanation de Simmons – Smith se fait une fois l'incorporation de la base adénine effectuée. Ceci semble un peu compliqué car les nombreux azotes pourraient perturber le système lors de cette réaction.

Enfin, la troisième voie se focalise sur la synthèse du bicyclo[3,1,0]hexane dans sa bonne stéréochimie (avec une amine directement installée en jonction de cycle) en une seule étape par un couplage intramoléculaire de Kulinkovich dans les conditions de De Meijere à partir d'un produit acyclique. Nous allons voir dans un premier temps les points importants de ces trois voies de synthèses à l'aide d'une théorie rétro-synthétique voir synthétique.

D.II.3.1. A partir de la délocalisation d'une double liaison d'un intermédiaire avancé de la synthèse du composé nord

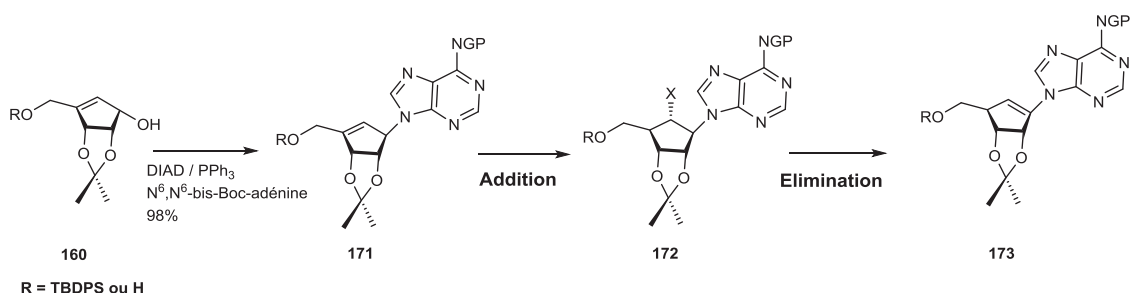


Schéma 16 : Mécanisme envisagé pour l'isomérisation de la double liaison

De la synthèse du nord a germé l'idée qu'il était peut-être possible d'obtenir le sud à partir d'un intermédiaire de la synthèse précédente. En effet, nous avons émis l'hypothèse que le composé **160** assez facile à synthétiser pouvait une fois la nucléobase ajoutée induire une migration de la double liaison à l'aide d'un mécanisme d'addition puis d'élimination (Schéma 16).

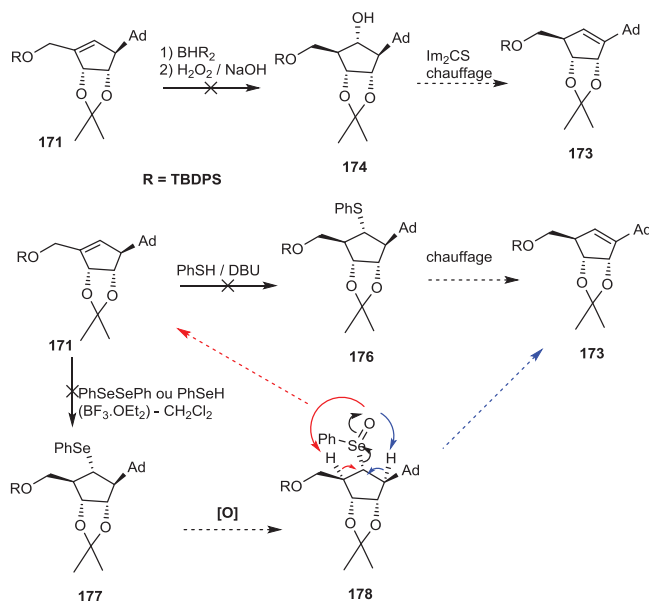


Schéma 17 : Schéma montrant l'ensemble des réactifs explorés

Le but est donc de trouver le moyen d'ajouter un substituant X sur la position la moins encombrée de la double liaison du composé **171**. Dans le cadre de deux projets de Master 2, le laboratoire s'est penché sur ce problème en essayant d'incorporer sur la position anti-Markovnikov un substituant boré, soufré ou sélénié (schéma 17).

Après l'échec des additions des composés borés et soufrés, il a été essayé d'ajouter un composé sélénié qui serait transformé en alcène par oxydation donnant lieu à une SYN-élimination de l'acide phényséléinique^[131]. Ces conditions bien connues dans la littérature provoquent une élimination douce du sélénium par l'intermédiaire d'une oxydation à l'air ambiant. Par contre, à notre connaissance, cette méthodologie serait novatrice car il n'existe pas de conditions décrites permettant de faire une « hydrosélénation » d'une double liaison. Quelque soit les conditions employées lors des hydroborations, des ajouts de composés soufrés, et les ajouts de composés séléniés via un mécanisme radicalaire ou électrophile, aucune réaction n'a donné de résultat à croire que la double liaison est inatteignable pour les réactifs.

Des études de modélisation moléculaire ont montré que l'encombrement stérique du composé **171** empêchait l'approche des réactifs d'addition sur la double liaison. En effet, l'ensemble des protections (TBDPS en 5', isopropylidène en 2' et 3' et deux Boc sur l'azote N⁶ de l'adénine) encombre les faces inférieures et supérieures de la molécule. Sans compter que le sélénium possède un rayon atomique 1,5 fois plus grand qu'un atome de carbone (capable d'attaquer sous forme de carbène comme dans Simmons-Smith). Toutes ces explications s'expliquent car le site d'attaque semble inaccessible. Une nouvelle théorie basée sur la minimisation d'énergie des composés **171** et **179** via HyperChem, a révélé que la thermodynamique n'était pas en faveur de la formation du composé **179** car son énergie totale minimisée est quasiment deux fois plus grande que celle de la néplanocine A (Schéma18). Cela signifie qu'en cas d'addition sur la double liaison, il y a des chances que l'élimination redonne le matériel de départ. Il faudrait trouver des conditions cinétiques pour éventuellement obtenir le composé **179** voulu. Cette méthodologie ne sera pas abordée dans le projet de thèse car les résultats décevants déjà obtenus et le manque de littérature sur le sujet est un frein pour l'obtention du composé **173** par cette voie.

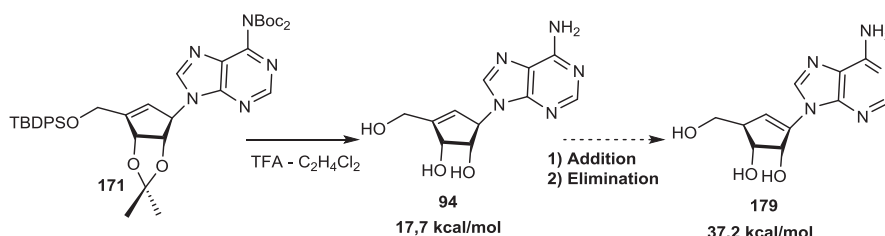


Schéma 18 : Cas du produit déprotégé

D.II.3.2. A partir d'une réaction de métathèse cyclisante pour former le cycle carboné à 5 chainons

Une deuxième approche a été aussi envisagée passant par l'un des intermédiaires de Jeong, du nom d'un des chimistes ayant beaucoup participé à sa synthèse et surtout à l'optimisation des conditions expérimentales le formant (Schéma 19)^[132].

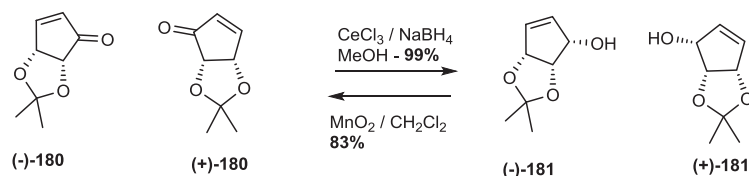


Schéma 19 : Intermédiaires de Jeong pour la synthèse

D.II.3.2.a. Aspect rétro-synthétique de cette méthodologie

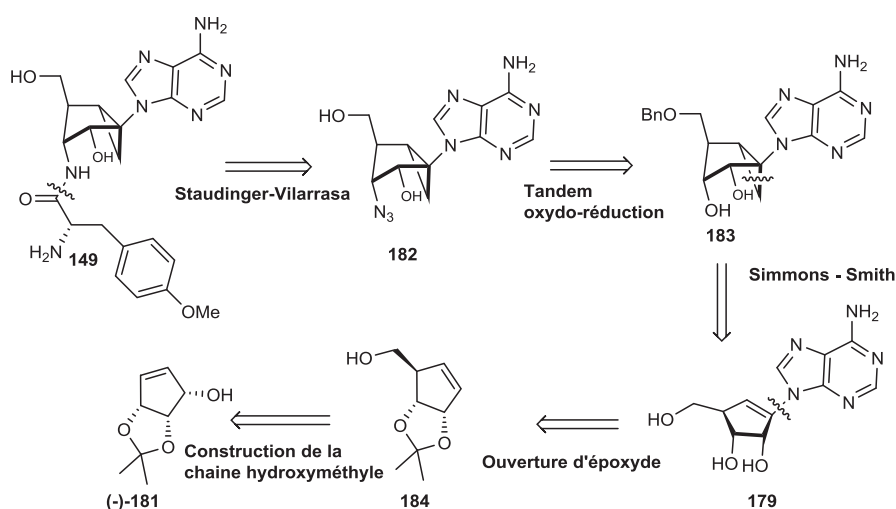


Schéma 20 : Rétro-synthèse de l'analogue sud de la puromycine par l'intermédiaire de Jeong

L'acide aminé est ajouté à la molécule **182** à l'aide d'un couplage de Staudinger-Vilarrasa bien connu au laboratoire (Schéma 20)^[133]. Le composé azido **182** est formé à partir du composé **183** au moyen de la réaction de Mattocks comme dans la synthèse du composé nord ou à l'aide d'inversion et de transformations fonctionnelles sur les hydroxyles 2' et 3'. Le composé **183** est obtenu à partir du composé **179** à l'aide d'un Simmons – Smith dirigé par les hydroxyles 2' et 3'. Il faudra faire attention aux azotes pouvant perturber la réaction en parasitant les catalyseurs organométalliques. La synthèse du composé **179** fait appel à des étapes décrites dans la littérature à partir des composés **184** et de l'un des intermédiaires de Jeong **181**.

D.II.3.2.b. Voie envisagée de l'analogue sud par l'intermédiaire de Jeong

La synthèse commence par l'oxydation de la vitamine C par H_2O_2 de façon à créer via deux étapes subsidiaires la lactone **186** dans laquelle la double liaison a été réduite et la chaîne latérale en position 5' a été coupée (Schéma 21)^[134]. Ensuite, les positions 2' et 3' du sucre sont protégées en milieu acide par un isopropylidène puis la lactone est réduite pour donner le composé **187** sous forme de mélange anomérique qui est substitué dans sa forme acyclique par un Grignard pour former **188**. L'oxydation de l'hydroxyle primaire du composé **188** provoque une fermeture intramoléculaire inattendue du sucre en lactone **189a** et la formation d'un sous produit **189b** en proportion faible (**189a/189b** = 20/1). Il est alors important de réduire préalablement la lactone avec du DIBALH avant d'ajouter le dernier carbone par une réaction de Wittig-Horner. Le composé **191** est ensuite mis en réaction avec le catalyseur de Grubbs II pour former le cycle par métathèse cyclisante intramoléculaire. Le rendement global pour la synthèse de l'intermédiaire de Jeong est de **28%** sur 8 étapes^[132].

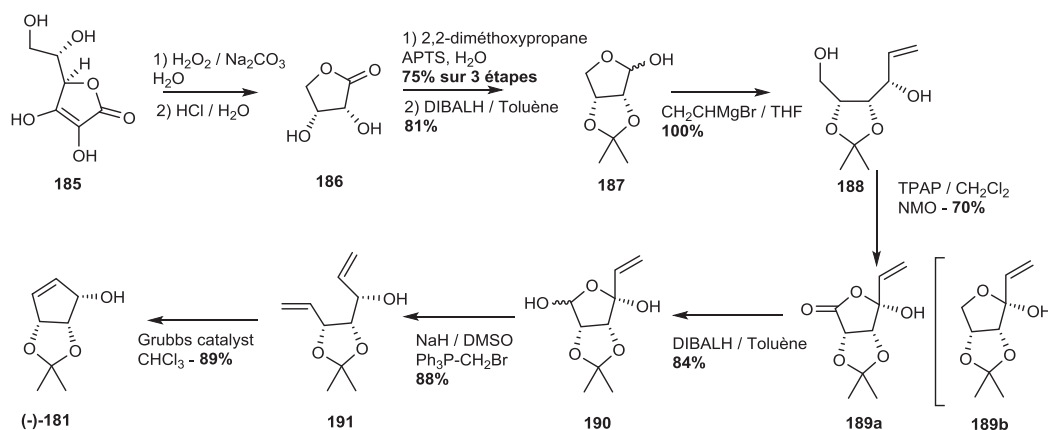


Schéma 21 : Formation de l'intermédiaire de Jeong

Ensuite, la stéréochimie de l'hydroxyle secondaire est inversée et l'ester obtenu est saponifié pour isoler le composé **192** (schéma 22)^[135]. Une réaction de Williamson en milieu basique avec le iodométhyltributylstannane permet d'obtenir l'intermédiaire **193** qui est ensuite transmétallé avec du lithium dans le BuLi. Cette transmétallation va induire un réarrangement de manière à former le groupement hydroxyméthyle avec une très bonne stéréochimie. L'hydroxyle en position 5' est protégé par un groupement paraméthoxybenzyle pour donner le composé **194**^[136].

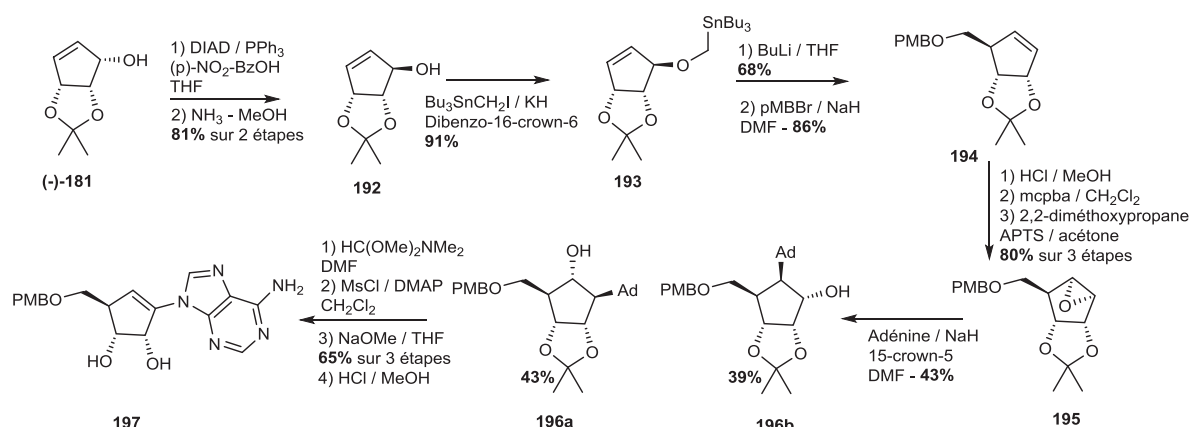


Schéma 22 : Formation d'un isomère de la Néplanocine A après 20 étapes

L'isomère α -époxyde **195** est obtenu préférentiellement par oxydation du composé **194** dans lequel l'isopropylidène a été préalablement retiré, puis il est ouvert à l'aide de l'adénine pour obtenir les deux isomères **196**. Malheureusement, à ce stade seulement l'isomère **196a** nous intéresse et plus de la moitié de la quantité de matière est perdue ce qui rend cette voie un peu risquée. En effet, une oxydation directe du composé **194** donnerait préférentiellement le β -époxyde. Ce composé peut également être ouvert par l'adénine et donnerait deux régioisomères **196** (différent de **196a** et **196b**), dont seulement un seul nous intéresserait. Il pourrait être intéressant de réaliser l'ouverture pour estimer la quantité de produit voulu obtenu sachant que les étapes de déprotection et reprotection de l'isopropylidène seraient dans ce cas omises.

Ensuite le composé **197** est obtenu via l'élimination d'un groupement mésylate sur le composé **196a**. Il faut donc 19 étapes minimum pour obtenir le précurseur du Simmons – Smith en n'ayant aucune assurance de sa réussite.

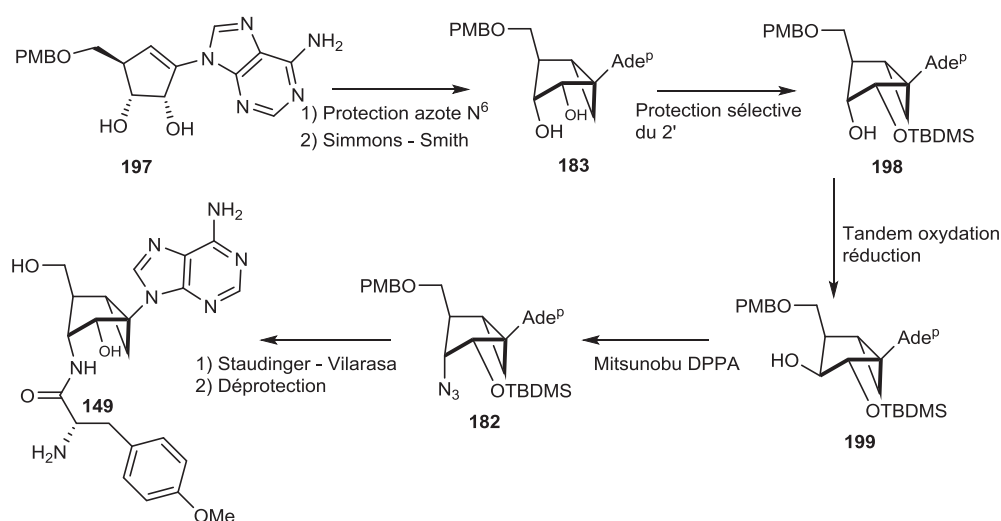


Schéma 23 : Fin de synthèse envisagée pour les 2 méthodologies ci-dessus

La cyclopropanation est dirigée par les deux hydroxyles en position 2' et 3' (Schéma 23). Durant la synthèse du nord il a été remarqué que l'hydroxyle 2' se trouvant en face du pont cyclopropane était très peu réactif. Dans les conditions de silylations classiques nécessaires à protéger le 2' dans les carbocycles, seulement l'hydroxyle 3' se silylait. C'est d'ailleurs cette observation qui a détourné le groupe vers la réaction de Mattocks. Il y a de grandes chances que cette perte de réactivité se renouvelle sur l'hydroxyle 3' (en face du pont cyclopropane) pour le composé sud, ce qui pourrait provoquer la silylation sélective de l'hydroxyle 2' du composé **183**. La stéréochimie du carbone 3' sera inversée par un tandem d'oxydo - réduction pour obtenir le composé **199**. La différenciation des deux fonctions hydroxyles devrait être plus simple que pour le composé nord. L'azido est ensuite ajouté sur le composé **199** via une réaction de Mitsunobu DPPA et l'acide aminé à l'aide d'un couplage de Staudinger – Vilarrasa bien connu au laboratoire. Enfin, l'ensemble des protections serait enlevé.

Le défaut de ces 2 voies de synthèses est le nombre d'étapes nécessaires pour essayer une cyclopropanation qui nous paraît très hasardeuse. Pour conclure, dans l'ensemble des synthèses de bicyclo[3,1,0]hexane parcourues, **la nucléobase est toujours construite ou rajoutée une fois le carbocycle formé.**

D.II.3.3. A partir d'une réaction de Kulinkovich – De Meijere pour la formation d'un bicyclo[3,1,0]hexane en une seule étape

D.II.3.3.a. Troisième rétro-synthèse envisagée

Dans cette méthodologie le bicyclo[3,1,0]hexane est obtenu en une seule étape par un couplage de Kulinkovich – De Meijere intramoléculaire à partir du produit **203** qui possède trois centres stéréomères contigus. Le but étant d'étudier cette réaction pour voir si elle peut être adaptée et s'il est possible de contrôler la mise en place du cyclopropane vers la face inférieure et la stéréochimie des 5 centres asymétriques du carbocycle. Il semble plausible que les hydroxyles en position 2' (et peut-être 3') contrôlent la formation et la stéréochimie des centres carbonés 1' et 6'. De plus, il est bon de rappeler que cette réaction met en jeu la réactivité de la double liaison vinylique avec la fonction amide tertiaire dibenzylé (Schéma 24).

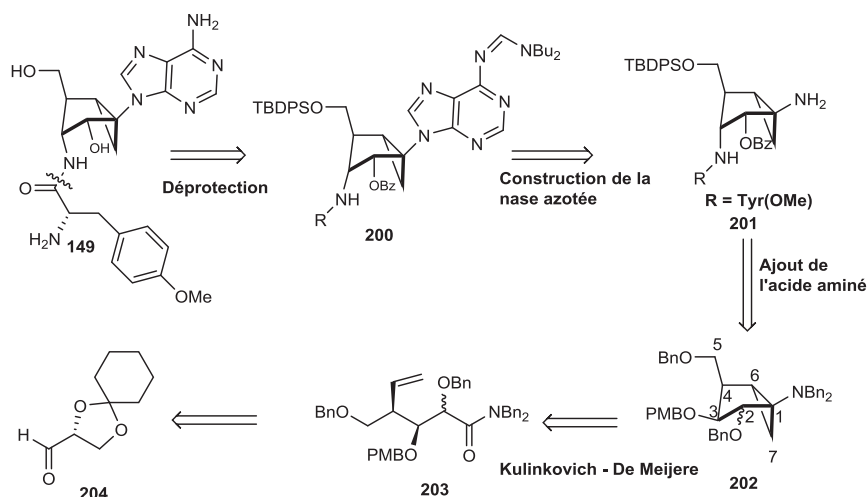


Schéma 24 : Construction du bicyclo[3,1,0]hexane par Kulinkovich - De Meijere

Ensuite le composé **201** est obtenu à partir du **202** dans lequel le groupement protecteur PMB a été enlevé sélectivement et l'azido ajouté par S_N sur un mésylate. L'ensemble des benzyles est enlevé une fois l'acide aminé construit **201**. La nucléobase est construite en trois étapes au micro-onde bien décrite par Marquez et coll.^[19] en 2010 à partir du $R-NH_2$ libre **201**.

La vérification du couplage de Kulinkovich – De Meijere sur le composé **203** est donc un enjeu majeur de cette méthodologie. Il est important par contre de trouver une voie d'accès facile et digne de confiance pour ce composé charnière.

D.II.3.3.b. Synthèse de l'analogue sud par la voie de Kulinkovich – De Meijere

Comme nous l'avons vu dans l'approche rétro-synthétique, le but est d'essayer de concevoir les deux centres asymétriques en jonction de cycle par une réaction de Kulinkovich – De Meijere **205** (Schéma 25). Une fois le bicycle formé, il sera possible de déprotéger sélectivement le paraméthoxybenzyle pour incorporer le groupement azido en 3' à partir de l'alcool secondaire **206** puis l'acide aminé par un couplage de Staudinger – Vilarrasa. Une fois **208** formé, la déprotection des quatre autres benzyles **209** et la reprotection des deux hydroxyles sous forme d'éther silylé devrait donner le composé **210**. La nucléobase peut se construire en trois étapes comme cité précédemment pour terminer la synthèse. Les groupements protecteurs seront adaptés ultérieurement en fonction des réactivités et des milieux acides et basiques utilisés.

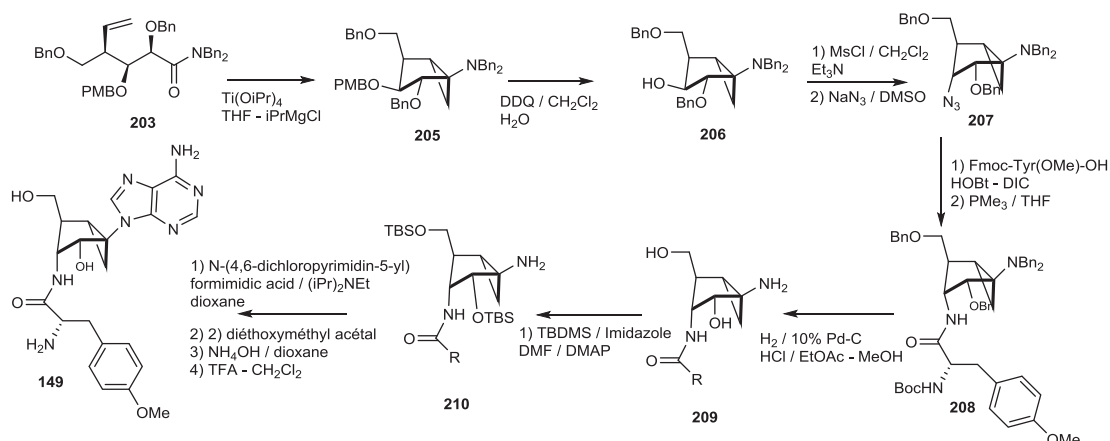


Schéma 25 : Synthèse envisagée par un couplage de Kulinkovich – De Meijere

Cette méthodologie est jugée la plus crédible et la plus courte pour l'obtention de l'analogue sud de la Puromycine, elle sera privilégiée dans le manuscrit.

Il existe également une seconde méthode pour la conception de bicyclo[3,1,0]hexane en une seule étape développée par le groupe de Szymoniak à Reims dans laquelle il est utilisé l'action conjointe d'un nitrile avec la double liaison^[137]. Cette stratégie a été très utilisée pour la formation de cyclopropane de la même manière que le Kulinkovich – De Meijere. Quelques exemples décrivent tout de même la formation de cycle plus important. (Schéma 26). Littéralement la fonction mise en jeu ici n'est pas vraiment un nitrile mais plutôt une cyanohydrine benzyloxy protégée et il est possible que la réaction marche moins bien avec ce genre de composé. L'avantage du nitrile est que l'amine est directement libre pour la construction de la base azotée.

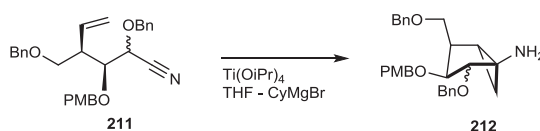


Schéma 26 : Cyclisation par Kulinkovich selon les conditions de Bertus et Szymoniak

Chapitre 2 : Mise au point d'une voie de synthèse totale et efficace pour les précurseurs de type Kulinkovich

A. Ajout du groupement vinyle par substitution nucléophile sur un carbone sp^3 possédant un groupement partant

A.I. Essai de vinylation sur l'amide ciblé

A.I.1. Aspect rétro-synthétique de l'amide visé

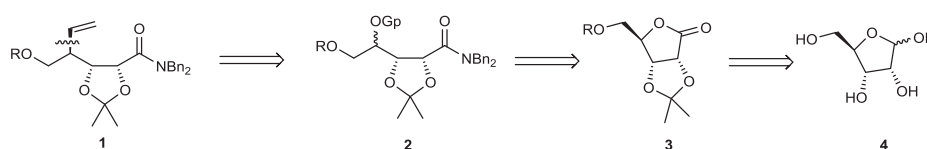


Schéma 27 : Première rétro-synthèse envisagée et explorée de **1**

Dans un premier temps, nous avons émis l'hypothèse que l'obtention des composés de type **1** pouvait être obtenue à partir de **2** à l'aide d'un couplage organométallique. Le composé **2** serait obtenu à l'aide d'une ouverture de la lactone **3** par la dibenzylamine (Schéma 27). Cette stratégie constitue la méthode la plus rapide pour obtenir les composés **1** possédant la double liaison vinylique et la fonctionnalité amide tertiaire dibenzylé nécessaire au Kulinkovich – De Meijere. Tout d'abord, il est important de trouver une voie efficace pour obtenir les lactones **3** à partir du D-ribose. Elles sont obtenues dans de très bons rendements à l'aide d'une oxydation au dibrome suivie de la protection du diol-2,3 sous forme d'isopropylidène^[138] dans le 2,2-diméthoxypropane en milieu acide puis la protection de l'alcool primaire par un TBDPS ou un groupement benzyle (Schéma 28).

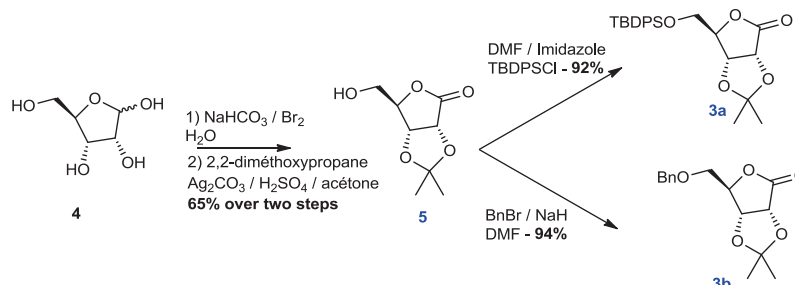


Schéma 28 : Synthèse des 2 lactones à ouvrir par la dibenzylamine

Cette voie permet d'obtenir les briques avec un rendement intéressant mais une autre méthodologie peut être mise en œuvre commençant par la protection du diol-2'3' et de l'hydroxyle en position 5' avant d'oxyder le carbone anomère en lactone par du KMnO_4 dans de l'acétone^[139].

A.I.2. Ouverture de la lactone par la Dibenzylamine

A.I.2.1. Exploration des conditions de la littérature à disposition

Alors que les chimistes savent très bien depuis bien longtemps transformer l'acide carboxylique en amide, la conversion directe d'esters et de lactones reste une réaction difficile dans la chimie organique. Parmi les méthodes d'aminolyse classique, certaines d'entre elles utilisent la coalition du triméthylaluminium avec des amines ($\text{Me}_3\text{Al-HNR}_2$)^[140] ou des amines hydrochlorées ($\text{Me}_3\text{Al-HNR}_2\cdot\text{HCl}$), pour augmenter leur nucléophilie^[141]. Dans les années 2000, une nouvelle méthode est apparue utilisant $\text{Me}_2\text{AlCl-HN(OMe)Me}$ fabriqué in-situ comme catalyseur efficace d'aminolyse^[142] ou utilisé sous forme d'amines hydrochlorées^[143] (**11**→**12**). Plus tard l'utilisation du DIBALH, réactif peu onéreux et disponible, a été largement étudié^[144] comme catalyseur privilégié pour ce genre de réaction (Schéma 29). En effet, il est capable de jouer à la fois le rôle d'acide de Lewis et Base (**6**→**7**, **8**→**9**).

Dans notre cas nous sommes en présence d'une lactone bicyclique extrêmement encombrée qu'il nécessite d'ouvrir à l'aide d'une amine secondaire (amines les moins nucléophiles et les plus encombrées). Alors que des composés de type **3** ont déjà été ouvert avec de très bons rendements par des amines primaires (notamment benzylamine), l'ouverture avec une amine secondaire dibenzylée reste un défi^[145].

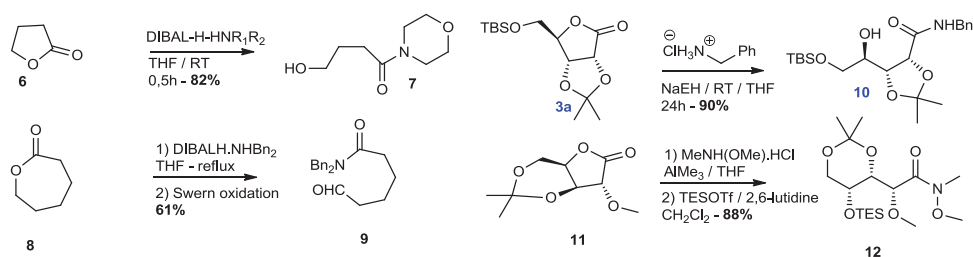


Schéma 29 : Ouverture de lactone de la littérature à envisager

A.I.2.2. Exploration des différentes conditions utilisées pour l'ouverture

A.I.2.2.a. Sans utiliser de base ni acide de Lewis pour coordonner l'amine

Dans un premier temps, nous avons essayé l'ouverture de **3a**, **3b** en présence de dibenzylamine dans le THF anhydre. Que la réaction soit placée à TA ou au reflux durant plusieurs

heures ou une nuit, aucune conversion n'est observée. Ce résultat est surprenant sachant que les lactones **3a**, **3b** peuvent être ouverte en présence de benzylamine à reflux du THF anhydre avec de très bons rendements^[146]. Ces ouvertures ont été reproduites au laboratoire obtenant un rendement isolé plutôt bon (65%).

A.I.2.2.b. Ouverture préalable de la lactone pour former le carboxylate

Ensuite, nous avons envisagé la formation de l'amide par passage par un carboxylate résultat de l'ouverture de la lactone **3b** par NaOH ou K₂CO₃ (Schéma 30). Une fois le carboxylate isolé et caractérisé, nous avons essayé de le convertir en amide ou en ester méthylique sans succès^[147]. Une autre alternative est la protection de l'hydroxyle 4' par un groupement protecteur mais là-encore, ces manipulations n'ont donné comme seul résultat que la refermeture inévitable de la lactone **3b**. De ces manipulations nous avons pu déduire le caractère très stable de cette lactone **3** bicyclique.

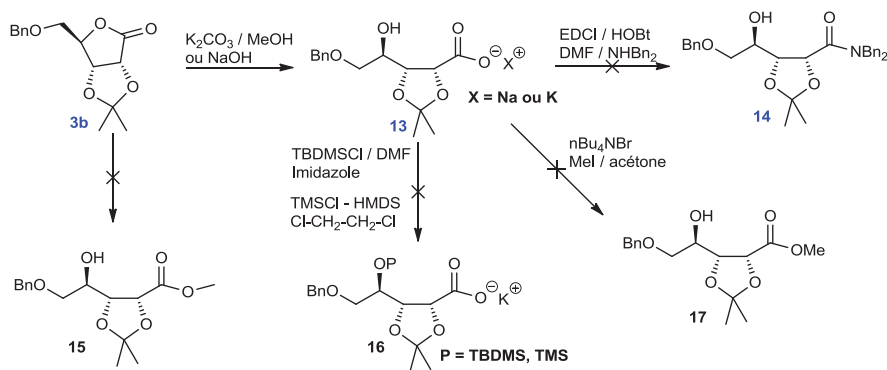


Schéma 30 : Tentative de valorisation de l'ouverture quantitative de la lactone en milieu basique

A.I.2.2.c. Par augmentation de la nucléophilie de la dibenzylamine : formation in situ de l'ion dibenzylamidure à l'aide d'une base

Pour augmenter la nucléophilie de l'amine nous envisageons une déprotonation de l'amine par une base forte, ou le passage par un complexe d'aluminium comme évoqué précédemment. Tandis que la triéthylamine semble insuffisante pour déprotoner l'amine, l'utilisation de BuLi forme l'ion dibenzylamidure de lithium. Cet ion en présence de la lactone benzylée dans l'Et₂O anhydre catalyse majoritairement l'ajout de la lactone sur elle-même. Le produit attendu a ensuite pu être isolé grâce à l'utilisation lors de la première étape de bromure d'éthylmagnésium^[148] mais ce protocole a rapidement montré ses limites (Tableau 5). A l'aide de complexe d'aluminium de type DIBALH, nous avons optimisé moyennement la réaction jusqu'à obtenir environ **50-55%** de rendement isolé (Schéma 31).

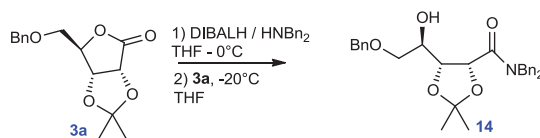


Schéma 31 : Ouverture de la lactone 3b

De plus, lorsque le réactif organoaluminium est ajouté à une amine secondaire hydrochlorée, l'aminolyse est accélérée et le rendement amélioré. Cette réaction d'ouverture peut encore sensiblement être améliorée en jouant probablement sur les conditions réactionnelles et sur la stœchiométrie de la réaction. La lactone **3a** est également utilisée mais nous avons observé une forte déprotection du composé silylé ce qui apporte des rendements plus faibles.

Lactones	Réactifs/Bases	Température	Solvant	Temps	Rendement isolé
3b	Et ₃ N	TA → reflux	THF	12h	Echec
3b	BuLi	-78°C → 0°C	Et ₂ O	2h	Dégradation
3b	EtMgBr	TA	Et ₂ O	1,5h	15%
3b	AlMe ₃	TA → reflux	THF	12h	Dégradation
3b	DIBALH	0°C → TA	THF	12h	47%
3b	DIBALH-HNBN ₂ .HCl	45°C → TA	THF	5h	52%

Tableau 5 : Conditions utilisées lors de l'ouverture de la lactone 3b

A.I.3. Formation d'un bon groupement partant sur l'hydroxyle secondaire de l'amide

A.I.3.1. Essai de mésylation/tosylation

Après avoir ouvert la lactone pour former l'amide tertiaire dibenzylé, l'objectif passe par conversion de la fonction hydroxyle secondaire en position 4' en groupement vinyle. Deux alternatives sont possibles : l'une basée sur une substitution de vinyle sur un centre sp³ possédant un bon groupement partant et l'autre étant une approche basée sur une réaction de Wittig – Horner.

Cette seconde alternative ne semble pas très bonne puisque l'oxydation de l'hydroxyle 4' suivi d'une réaction de Tebbe avec l'ylure de méthyltriphenylphosphonium nous permettrait probablement d'obtenir le composé **15**. L'hydroboration de ce composé impliquerait probablement une mauvaise diastéréosélectivité car l'approche de l'organoborane se ferait à l'opposé du cycle

isopropylidène induisant un alcool syn. Nous ne voyons à ce stade aucun catalyseur d'hydroboration capable de résoudre le problème. L'utilisation d'autres ylures plus stabilisés ont aussi été envisagés comme l'ylure de méthoxyméthylphosphonium suivi par un traitement acide de l'éther énolique. Le produit obtenu passerait par un intermédiaire énolique donnant un mélange de deux diastéréoisomères sur le centre carbonée 4^[149].

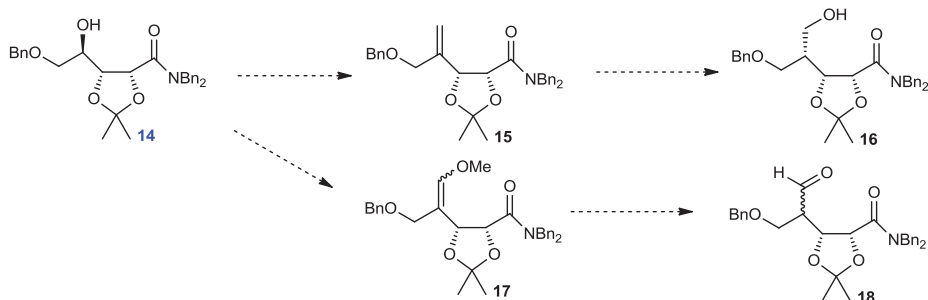


Schéma 32 : Alternative de Wittig – Horner

Par conséquent la méthode la plus directe est l'ajout d'un organométallique vinylé sur un bon groupe partant de type tosylate, mésylate, triflate préalablement formé. Dans un premier temps, les protocoles classiques de tosylation n'ont montré aucun résultat prouvant que la position 4' du sucre ne semble pas très accessible. De façon surprenante, la plupart des essais effectués ont montré la récupération d'un faible pourcentage de lactone benzylée de départ et de l'amide initial. Nous avons décidé de remplacer le tosylate par un mésylate plus petit et la encore impossible d'isoler autre chose que la lactone benzylée **3b** après hydrolyse et traitement de la réaction. Pourtant trois critères en cours de réaction nous ont permis de mettre en évidence la formation d'un mésylate :

- En CCM, le brut est moins polaire que le réactif initial ce qui est classique pour l'addition mésylate sur un oxygène ;
- Une réaction lancée dans le CDCl_3 et une RMN du brut montre qu'un singulet à 2,88 (proche du singulet de MsCl à 2,80 ppm) intègre pour 3 protons ce qui confirme que le mésylate semble s'incorporer dans la molécule ;
- Déviation globale du spectre vers un plus faible champ ce qui confirme que les protons ont des déplacements chimiques globalement plus importants.

A.I.3.2. Substitution one-pot du mésylate formé par un magnésien

Ceci suggère que la lactone est capable de se refermer sur elle-même durant le processus de traitement de la réaction de mésylation. Nous essayons de faire une réaction one-pot c'est-à-dire

d'ajouter l'organomagnésien quelques minutes après la formation du mésylate sans aucun traitement intermédiaire. Le produit confirme l'ajout du groupement vinyle mais une étude RMN plus approfondie montre la formation d'un isomère du produit attendu (Schéma 33) par un mécanisme semblable à l'ajout de TiF_4 sur un amide. En effet, le mésylate semble se greffer sur le carbonyle de l'amide permettant à l'hydroxyle en position 4' de refermer le cycle par attaque nucléophile. Le carbone électrophile de l'immonium quaternaire obtenu peut ensuite être substitué facilement par un magnésien (comme une cétone normale) pour former le composé **19**. Ici, le composé 19 est représenté dans la stéréochimie attendue mais ce résultat n'a pas été confirmé. Nous présumons que la réaction passe par ce mécanisme du fait que la lactone récupérée est identique à celle de départ.

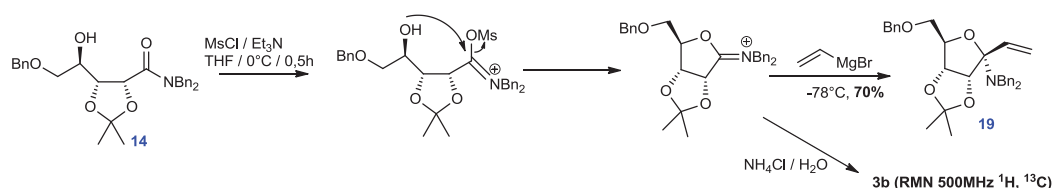


Schéma 33 : Mécanisme de la réaction

De plus, ces données expliquent également pourquoi nous avons retrouvé très souvent la lactone et la dibenzylamine en fin de mésylation - tosylation. Ces résultats ont été confirmés par comparaison de spectre RMN ^1H (500MHz) donnant deux lactones exactement identiques. La fonction amide est donc plus facile à métyler que l'hydroxyle en position 4'. Une fois le mésylate installé, il est normal que la réaction intramoléculaire menant à la formation d'un cycle à 5 soit favorisée. Le sucre se referme dans sa forme la plus stable sous forme de lactone^[150]. Le groupe de Kim et le groupe d'Ikegami ont utilisé ce genre de méthodologie pour obtenir une route facile vers le L-ribose^[151]. Dans leur cas ils agissent réellement sur l'hydroxyle en position 4' de manière à le transformer en bon groupement partant afin de faciliter la fermeture du sucre sous sa forme L-ribonolactone. En conclusion cette réaction n'est pas du tout ce que nous voulions faire mais reste en tout point remarquable. Elle nous a persuadés de regarder ce qu'il se passait avec un composé dans lequel l'isopropylidène est remplacé par deux benzyles et dans lequel la contrainte stérique et conformationnelle semble moins forte.

A.I.4. Synthèse de la (2R,3R,4R)-N,N-dibenzyl-2,3,5-tris(benzyloxy)-4-hydroxypentanoylamide

A.I.4.1. Voie de synthèse employée pour former l'amide tertiaire tribenzylé

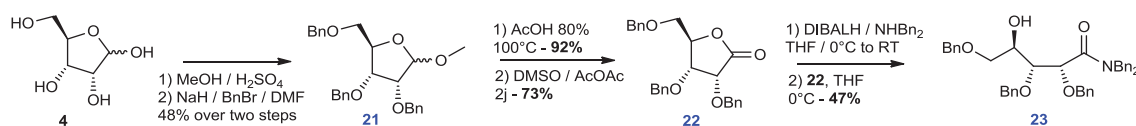


Schéma 34 : Formation du composé 23 souhaité par la chimie des sucres

A partir du D-ribose, l'oxygène anomérique est méthylé dans le méthanol en milieu acide pour permettre la protection des 3 hydroxyles libres sous forme de benzyle (Schéma 34). Ensuite le méthyle de l'hydroxyle anomérique est libéré en milieu acide à température élevée^[152] pour permettre l'oxydation du sucre en lactone dans des conditions proches de celle d'Albright et Goldman^[153]. De même que précédemment, la lactone est ouverte par la dibenzylamine à l'aide d'une espèce organoaluminium pour donner le composé 23 attendu, en addition de 30% d'excès de lactone pouvant être récupérée.

A.I.4.2. Essai de formation d'un groupement partant sur l'hydroxyle en position 4

Une fois l'amide isolé et caractérisé, le but est de former un bon groupement partant de type mésylate, tosylate sur la position 4' directement. La plupart des conditions expérimentales classiques pour jouer sur la réactivité d'un hydroxyle ont été utilisées sans autre succès que la récupération du substrat de départ. Ceci démontre le manque de réactivité de ce composé sans doute du à l'encombrement stérique provoqué par les benzyles (Schéma 35). Un dernier essai en présence d'anhydride tosylique et de DMAP dans la pyridine anhydre (TA à 100°C) a donné un léger taux de conversion. Les analyses effectuées sur le produit isolé ont révélé sa forte ressemblance avec la lactone 22 ce qui met évidence une nouvelle fois le processus de refermeture évoqué ci-dessus. Le mécanisme employé cette fois est probablement une attaque nucléophile du carbonyle en position 1' (de l'amide) sur le tosylate/mésylate faiblement formé sur l'hydroxyle en position 4'. Ce mécanisme donne une L-ribonolactone tribenzylée avec des signaux RMN légèrement différents de la lactone 22.

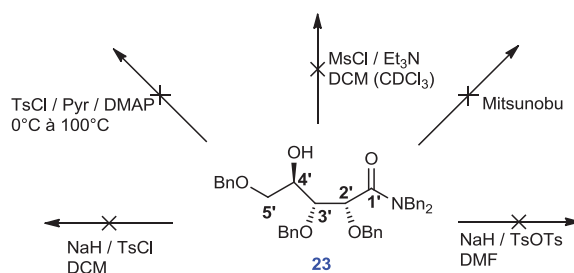


Schéma 35 : Conditions expérimentales utilisées

A.II. Essai de création de liaison C-C à partir d'un hydroxyle sur un modèle simplifié

A.II.1. Préparation des composés ciblés

La refermeture en lactone des amides ci-dessus nous a orientés vers une autre stratégie de synthèse dans laquelle nous envisageons de rajouter le groupement vinyle avant la fonction amide tertiaire dibenzylé. L'amide peut être facilement formé par oxydation de l'hydroxyle primaire en acide carboxylique puis couplage amidique avec la dibenzylamine.

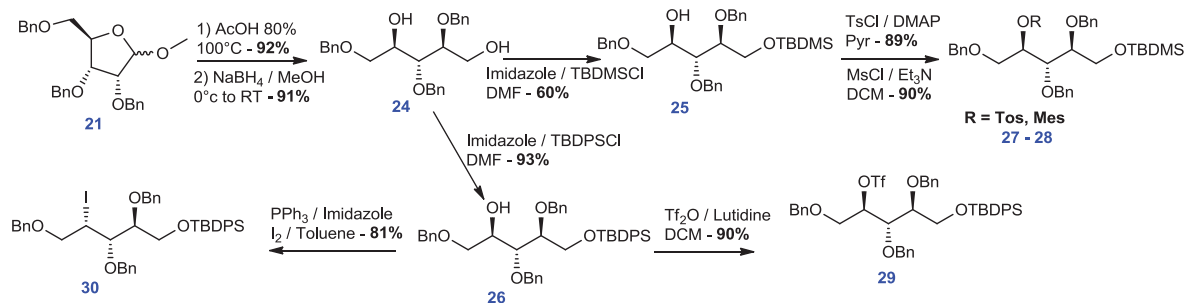


Schéma 36 : Formation des composés à vinyler possédant un bon groupement partant en position 4'

Une fois observée la fermeture intramoléculaire des deux amides synthétisés, nous avons émis l'hypothèse d'étudier l'ajout du groupement vinyle sur un composé ne possédant pas la fonctionnalisation amide tertiaire dibenzylé mais plutôt sur un carbohydrate acyclique. Au lieu d'oxyder le composé 21 en lactone, nous choisissons de l'ouvrir dans le MeOH en présence de NaBH₄ pour former le diol-1,4 24 (Schéma 36)^[154]. Le groupement hydroxyle primaire est protégé par un silyle TBDMS ou TBDPS (25, 26). A partir du TBDMS, il est possible de convertir l'hydroxyle secondaire en position 4' en mésylate 28 et tosylate 27 avec de très bons rendements pour tester l'ajout de groupement vinyle. Pour les groupements triflates^[155] et iodos^[156], ils sont fonctionnalisés à partir d'un TBDPS, puisque nous avons remarqué que le milieu acide engendré par Tf₂O était capable de déprotéger le TBDMS et de forcer la cyclisation intramoléculaire non voulue vers un dérivé de type tétrahydrofurane (Schéma 37).

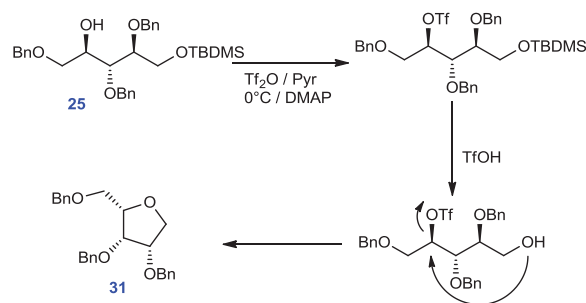


Schéma 37 : Mécanisme probable de refermeture en tétrahydrofurane

Le but de la partie suivante est d'ajouter un groupement vinyle ou organométallique sur la position 4' en contrôlant la stéréochimie finale du produit. Les composés **27-30** ont des groupes partants assez volumineux qui sont éparpillés sur l'échelle de dureté. Alors que le composé iodé polarisable est mou, les composés de type mésylate, tosylate et triflate sont plutôt durs.

A.II.2. Essais de vinylation sur les composés mésylates, tosylates, triflates et halogénés

Ensuite, l'ensemble des composés **27-30** est lancé en essai de vinylation stéréosélective à l'aide de plusieurs organométalliques vinylés : magnésiens, zinciques, cuprates de vinyle et même TMS-acétylénure de lithium (Schéma 38). A chaque fois le réactif de départ est récupéré en grande quantité (au moins la moitié après une colonne) signe que la réaction ne démarre pas. Le fait de faire varier les conditions de réaction tel que la stœchiométrie de la réaction (réactifs organométalliques en grand excès) et la température ne changent rien. Quelques produits d'éliminations sont isolés montrant qu'une base forte engendre plus facilement l'élimination des composés plutôt que la création de liaison C-C.

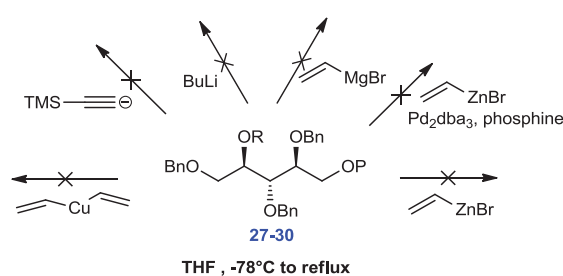


Schéma 38 : Echec des réactions effectuées sur les composés 27-30

Une fois ce problème identifié, nous avons lancé le composé en couplage de Négishi (sur **29** et **30**) avec du palladium mais là également aucun substrat d'arrivée n'a pu être isolé. Nous avons même tenté le couplage de Negishi inverse c'est-à-dire sur le composé **30** iodé dans des conditions de Knochel et *coll.*^[157] mais le couplage de Negishi inverse ne donne rien. Il est possible de conclure que l'encombrement stérique et le grand nombre d'oxygène de la molécule déstabilise ce genre de réaction. Pour illustrer l'absence de réactivité de ces composés, le triflate (meilleur nucléofuge) est mis en réaction de substitution nucléophile one-pot en présence de KI pour former le composé iodé. Le rendement obtenu est très faible (moins de 20%) ce qui confirme l'absence de réactivité de ces structures de carbohydrates acycliques.

A.II.3. Recherche bibliographique plus ciblée

Après les échecs rencontrés ci-dessus, nous nous sommes intéressés plus attentivement à la recherche de protocole plus performants dans la littérature. Le groupe de Lipshutz a été le premier à étudier l'ajout de composés organométalliques sur des centres sp^3 secondaires dans les années 80^[158] mettant en évidence une nouvelle classe de cuprate appelée « Higher order cuprates » permettant cette substitution sur des composés tosylés et halogénés très peu fonctionnalisés. L'inconvénient de ces protocoles est la grande quantité de cuprate utilisée pour réaliser la substitution (2 éq) ainsi que sa basicité ce qui induirait une élimination probable sur nos composés. Récemment, de nouveaux protocoles pour ce genre de réaction ont vu le jour utilisant des métaux divers et variés en condition catalytique ou stœchiométrique: le cuivre^[159], le fer^[160], le zirconium et le nickel^[161], et le cobalt^[162] comme catalyseur souvent associé à des additifs dans des protocoles à basse température. Malheureusement, la plupart des liaisons C-C créées se font sur des substrats très peu fonctionnalisés (Schéma 39) n'offrant pas un spectre d'application très élevé^[163].

En 2012, deux nouvelles publications très intéressantes sortent dans lesquelles la liaison C-C est créée à partir d'un protocole utilisant le cuivre en condition catalytique couplé à un additif le 1,3-butadiène pour le groupe de Kambe^[164] et le TMEDA pour le groupe de Liu^[165]. De plus, Liu décrit l'ajout d'un groupement phényle sur un carbone sp^3 secondaire de manière stéréospécifique sur un substrat possédant un hydroxyle protégé sous forme de benzyle (**41**→**42**). Ces deux protocoles les plus récents doivent être adaptés sur un substrat modèle avec le bromure de vinyle magnésium puis sur nos composés précédemment synthétisés.

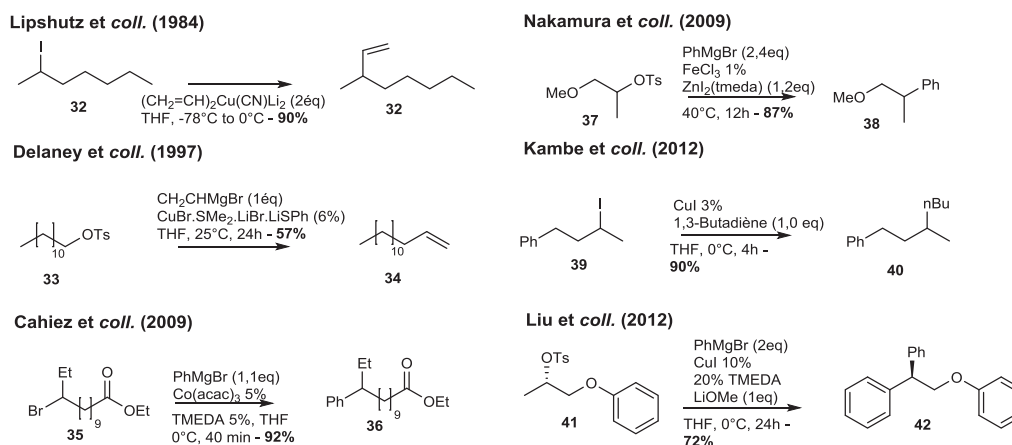


Schéma 39 : Littérature sur la création de liaison C-C à partir d'un R-X primaire ou secondaire

A.II.4. Protocole de Kambe et protocole de Liu

A.II.4.1. Application du protocole de Kambe sur le 4-Phényl-2-butanol

Ensuite, dans le but de trouver une stratégie pour ajouter le groupement vinyle sur l'un des composés **27-30**, nous avons essayé les protocoles les plus récents en cuivre catalytique des groupes de Kambe et de Liu. Dans un premier temps nous avons testé ce mécanisme sur le composé cible le 4-phényl-2-iodobutane de la publication de Kambe afin de l'adapter sur le bromure de vinyle magnésium. Les produits ayant des températures d'ébullition très faibles, les rendements présentés dans cette partie sont quasiment systématiquement plus faible que dans les publications. De façon surprenante la réaction marche sur 2 magnésiens le chlorure de butyle magnésium et le bromure de cyclohexylmagnésium, mais échoue sur le bromure de vinyle magnésium malgré des essais à plus haute température (Schéma 40). Le fait d'augmenter la quantité de cuivre ne change rien, avec le bromure de vinyle magnésium, aucune conversion ne s'observe.

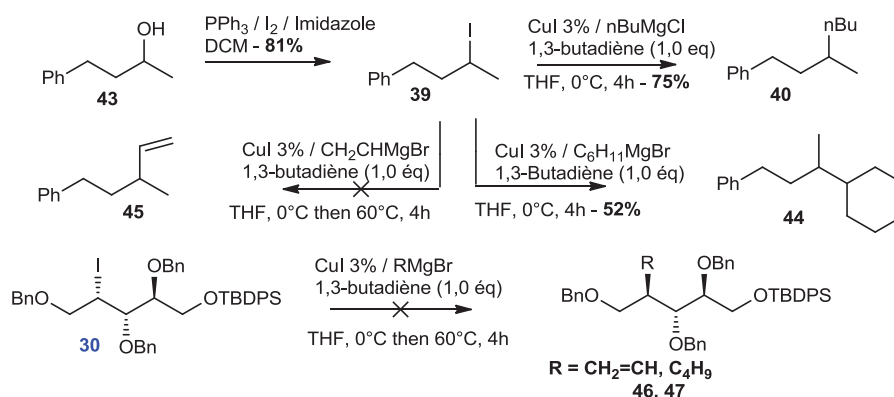


Schéma 40 : Protocole de Kambe sur le 4-phényl-2-iodobutane

A.II.4.2. Application du protocole de Kambe sur un modèle issu de la chimie des sucres

Une fois ces résultats préliminaires en tête nous avons réalisé plusieurs réactions sur le composé **30** issu de la chimie du D-ribose avec l'ensemble des quatre hydroxyles protégés sous forme d'éther et d'éther silylé. Parmi les conditions employées (température plus haute, % de CuI et des magnésiens différents), aucune ne montre de produits d'addition sur l'iodure du composé **30**. La réactivité semble tellement basse qu'il est possible de récupérer en fin de réaction le réactif iodé comme dans la partie précédente (Schéma 40).

A.II.4.3. Application du protocole de Liu sur le 4-Phényl-2-butanol

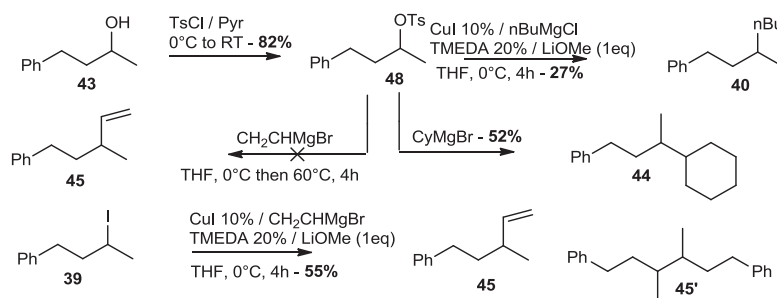


Schéma 41 : Protocole de Liu sur le 4-Phényl-2-tosylbutane

De même que précédemment le protocole de Liu fonctionne avec le chlorure de butyle et le bromure de cyclohexylmagnésium mais malheureusement aucune substitution ne s'opère en présence du bromure de vinyle magnésium. Par contre, nous obtenons enfin, le produit attendu en appliquant le protocole de Liu sur le substrat iodé (Schéma 41). Ces observations semblent confirmer que la réactivité du bromure de vinyle magnésium synthétique ou commerciale est moins bonne que celle des autres magnésiens. Pour effectuer la réaction un meilleur nucléofuge telle que l'iode est donc exigé. Comme précédemment il est possible de signaler que la forte volatilité des composés peut fausser significativement les rendements. Ce qui est plus précis est l'observation en CCM de la disparition des réactifs. Impossible d'avoir des informations sur la stéréosélectivité de la réaction puisque nous sommes partis d'un composé racémique. De plus, une partie de la masse de départ s'est « dimérisée » (composé **45'**) mettant en évidence un mécanisme plutôt radicalaire. En conclusion partielle, nous avons pu mettre en évidence que les composés iodés semblaient plus réactifs vis-à-vis de ces protocoles en cuivre catalytique mais qu'il y avait de fortes chances que le mécanisme mis en jeu ne soit pas une substitution comme espérée, mais plutôt un mécanisme radicalaire.

A.II.4.4. Résultat obtenu sur le composé modèle issu de la chimie des sucres

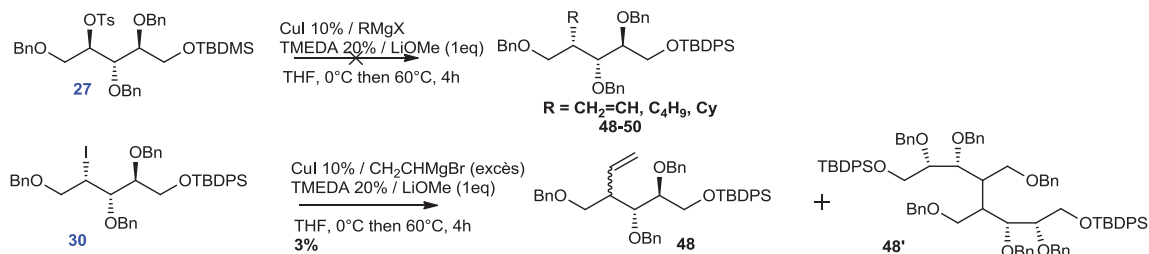


Schéma 42 : Protocole de Liu sur 30 appliqué au bromure de vinyle magnésium

Après avoir obtenu le premier greffage de groupement vinyle sur 4-phényle-2-iodobutane, nous mettons le composé acyclique **30** dans les mêmes conditions expérimentales. Après réaction et traitement, la colonne nous permet de sortir deux composés différents de la colonne. L'un est le produit d'arrivée attendu en mélange 50-50 des deux stéréochimies sur la position 4' tandis que l'autre est un « pseudo-dimère » de réactifs. Ces résultats, associés au fait que le composé tosylé ne réagit pas du tout, prouve qu'en présence d'un composé iodé le mécanisme mis en jeu est radicalaire (Schéma 42).

Le composé **30** dérivant de la chimie des sucres est sans doute trop encombré, et le cuprate pas assez réactif pour pouvoir former le composé voulu par cette voie. Après étude de cette méthodologie, nous pouvons conclure que les travaux dans ce domaine ne sont pas encore suffisamment aboutis pour les mettre en œuvre sur des composés à fortes valeurs ajoutées contenant un grand nombre de fonctionnalités organiques. Nous décidons alors de changer complètement de méthodologie et d'utiliser non plus le D-ribose comme chiral pool mais plutôt le 1,2-dicyclohexylidène-D-mannitol et de construire les centres asymétriques en position 3' et 4' à l'aide d'une autre stratégie.

B. Obtention du motif alcool homo-allylique à partir du glycéraldéhyde

B.I. Obtention du motif alcool homoallylique à partir d'une addition stéréosélective du cuprate de vinyle sur un époxyde

B.I.1. Aspect rétro-synthétique de cette stratégie

Après l'échec de la stratégie précédente, nous remarquons qu'il serait possible de fixer la stéréochimie par ouverture stéréosélective d'un époxyde. Cet époxyde pourrait être formé moyennant quelques étapes à partir du glycéraldéhyde un sucre très peu onéreux, utilisable en grande quantité dans ces deux séries énantiomériques (Schéma 43). La vitamine C et le D-Mannitol sont utilisés comme chiral pool dans cette approche donnant le centre asymétrique en position 2'. En partant du D-mannitol il est possible de former le (*R*)-glycéraldéhyde protégé en position 2' et 3' par un cyclohexylidène ou un isopropylidène alors que trois étapes de synthèse sur la vitamine C permettent la synthèse du (*S*)-glycéraldéhyde protégé lui aussi en position 2' et 3'.

L'époxyde **53** est obtenu après 3 étapes sur le glycéraldéhyde dont l'une permet l'addition des carbones 4' et 5' par une réaction de Wittig – Horner sur l'aldéhyde **52**. L'attaque stéréosélective d'un cuprate de vinyle dans les conditions de Roush et *coll.* permet l'obtention du composé **54** en mélange avec un excès de réactif **53**. Il est possible de faire le même travail dans l'autre série énantiomérique qui à première vue pourrait nous intéresser plus, mais nous avons choisi pour des raisons de commodités expérimentales de travailler sur la série énantiomérique issue du D-mannitol :

- En deux étapes le glycéraldéhyde protégé peut être formé à partir du D-mannitol au lieu de 4 pour le glycéraldéhyde issu de la vitamine C ;
- Le D-mannitol apporte deux équivalents de glycéraldéhyde lorsqu'il est coupé par NaIO_4 entre les liaisons C3 et C4 [(un seul équivalent pour la vitamine C (ce qui induit notamment une grande perte de matière)].

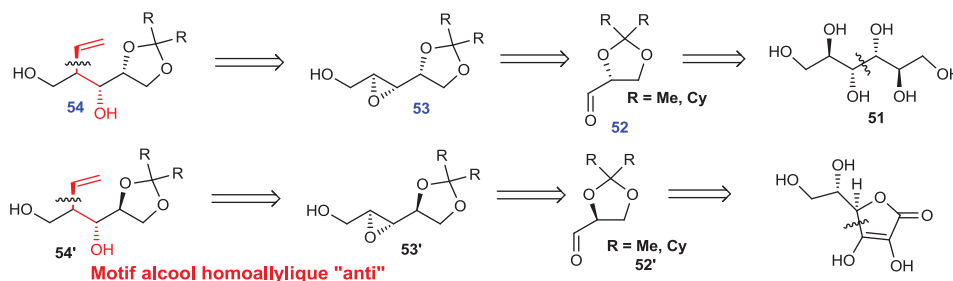


Schéma 43 : Aspect rétro-synthétique de la stratégie d'ouverture stéréosélective d'époxyde

B.I.2. Formation de l'alcool allylique nécessaire à la réaction de Sharpless

Dans un premier temps, le D-mannitol **51** est protégé sous forme de 1,2:5,6-dicyclohexyldène ou 1,2 : 5,6-diisopropylidène-D-mannitol pour former la brique de départ de cette stratégie^[166]. Il est possible d'acheter ces deux composés directement auprès des fournisseurs mais leur prix est jugé trop cher en grande quantité par rapport au coût de fabrication au laboratoire (Schéma 44). Les composés **55** sont ensuite coupés par NaIO_4 dans un protocole aqueux^[167] puis l'aldéhyde obtenu est mis en réaction de Wittig-Horner sans purification avec le triéthylphosphonoacétate pour former l'ester α,β -insaturé **56**. La formation du composé **56** est très bien décrite dans la littérature et cette réaction offre notamment une très bonne reproductibilité associée à une très bonne stéréosélectivité ($E/Z = 19/1$)^[168]. L'ester α,β -insaturé **56** est réduit dans le DIBALH pour former l'alcool allylique **57** attendu^[169]. Ici, les deux séries isopropylidène et cyclohexyldène ont été synthétisées pour des raisons que nous exposerons plus tard.

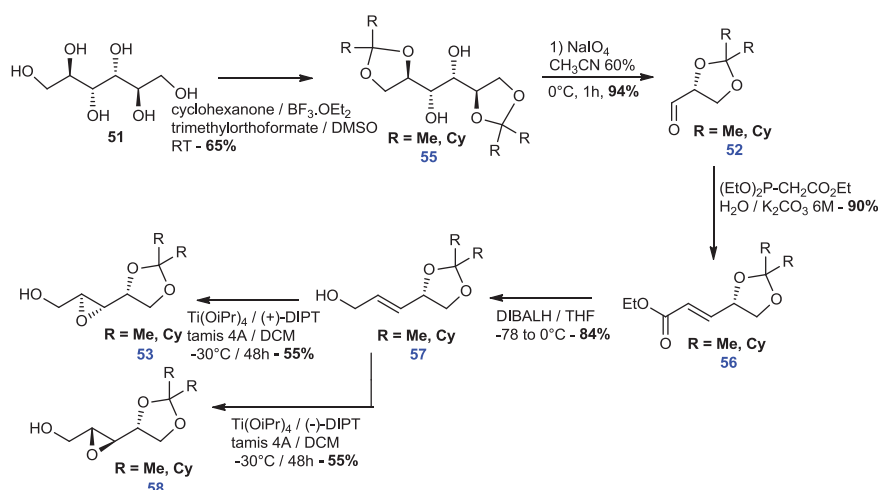


Schéma 44 : Fabrication de l'époxyde 53 à partir d'un chemin réactionnel bien décrit

B.I.3. Epoxydation du composé 57 dans les conditions de Sharpless

Ensuite l'alcène est oxydé en époxyde dans des conditions de Sharpless pour former l'époxyde 53^[170] ou 58. Cette réaction est très connue dans la littérature et décrite à plus de 95% de rendement par le groupe de Toyota au Japon notamment dans sa mise au point de la synthèse de (+)-mycalamide A^[171]. Par contre lors de nos nombreux essais, nous n'avons jamais obtenu plus de 55% de rendement final quelque soit les conditions utilisées et le traitement effectué. Pour optimiser, nous avons baissé la quantité de catalyseur de titane (0,2 eq) ce qui a globalement augmenté le temps de la réaction. A chaque fois, nous voyons sur CCM que la réaction est quantitative et diastéréosélective. Lors de sa neutralisation, une grande partie du produit semble se perdre lors du traitement. Plusieurs hypothèses pour expliquer ces pertes sont plausibles :

- Le produit reste coordonné au titane et une grande partie est perdue lors d'une filtration sur Célite malgré les grandes quantités de solvant utilisées pour laver le fritté ;
- Les époxydes sont volatils : perte lors des évaporations. Un essai de concentration à 5°C n'a pas vraiment joué sur le rendement isolé.

Tout en reproduisant à la lettre le protocole de Toyota et *coll.*, nous n'avons jamais pu obtenir un rendement normal sur cette époxydation diastéréosélective de Sharpless bien connue de leur laboratoire puisqu'il s'agit souvent de leur brique de départ pour la synthèse totale de produit naturel.

B.I.4. Attaque stéréosélective d'un cuprate de vinyle sur l'époxyde : essai d'optimisation de la réaction

B.I.4.1. Etat de l'art

Il s'agit de la réaction qui nous a orientés vers cette méthodologie. Elle permet de confectionner des alcools homoallylique de stéréochimie anti (Schéma 45). Le but est d'additionner par substitution nucléophile un cuprate de vinyle sur la position 4' de l'époxyde tout en préservant une bonne sélectivité additionnée à un bon rendement. Une température basse va favoriser la sélectivité de la réaction^[172]. En effet, le cuprate attaque le carbone le moins encombré du cycle. En protégeant l'hydroxyle en position 5', il est possible d'attaquer sur le carbone 3' (**60**→**62a** + **62b**)^[173].

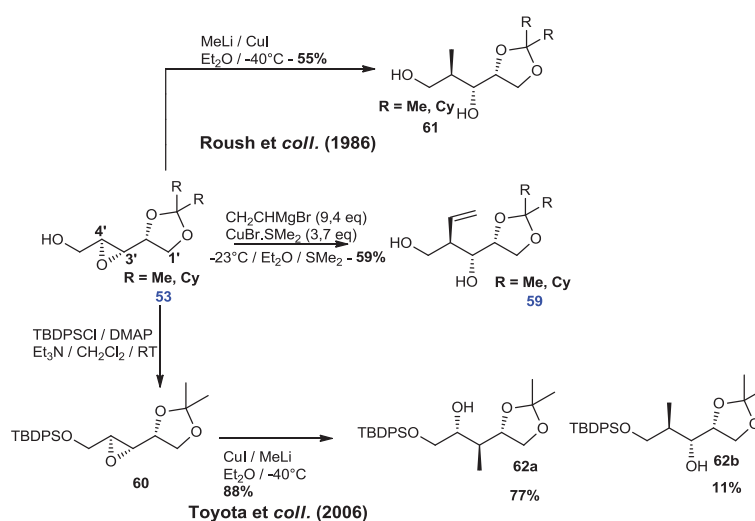


Schéma 45 : Sélectivité de l'attaque du cuprate sur l'époxyde 53

Dès 1986, Roush et *coll.* décrivent cette réaction et obtiennent un rendement de 59% en produit **59**^[170]. Ensuite, quelques groupes ont repris cette méthodologie pour ouvrir des époxydes très semblables à l'aide de ce même cuprate de vinylmagnésium afin de former des motifs alcool homoallylique (Schéma 46). Trois conditions différentes sont mises en œuvre par les groupes procédant à l'ouverture d'époxydes à l'aide de cuprate de vinyle : les conditions de Roush (**67** → **68**)^[174], l'utilisation de CuI dans le THF seul à basse température (**63** → **64** et **69** → **70**)^[175] et l'utilisation de CuI dans un mélange de solvant THF/Et₂O à très basse température (**65** → **66** et **71** → **72**)^[176]. L'ensemble de ces conditions seront essayées pour observer si le rendement de Roush et *coll.* sur cette réaction peut être amélioré.

Il est possible de jouer sur plusieurs conditions de réactions dont la source de cuivre, le magnésien et le solvant. Quelques problèmes sont très vite apparus rendant cette réaction un peu capricieuse :

- La **concentration du bromure de vinylmagnésium commerciale** qui est seulement de 1,0 M dans le THF chez les principaux fournisseurs. De plus, l'augmentation de cette concentration par fabrication au laboratoire est difficile puisque le bromure de vinyle est disponible lui aussi à 1,0M dans le THF et est très volatil (\Rightarrow Essai de concentration sous semi-vide du magnésien) ;
- La **concentration baisse significativement** durant un stockage prolongé (plusieurs semaines) ;
- Tius et *coll.* décrit le THF comme un excellent cosolvant pour ce genre de réaction. D'une part, il considère qu'une trop grande quantité de THF peut inhiber la réaction en coordonnant les ions métalliques ce qui induit une baisse de rendement. D'autre part l'absence de THF induit une baisse significative de sélectivité^[172]. Les organomagnésiens vinyliques sont préparés par insertion du métal dans la liaison carbone-halogène qui est faiblement réactive. Cette opération qui a été largement étudié par Normand et *coll.* s'effectue seulement dans un éther plus solvatant que l'éther diéthylique, le THF anhydre. Le magnésien a donc une forte affinité pour le THF justifiant sa synthèse et sa disponibilité dans ce solvant uniquement.

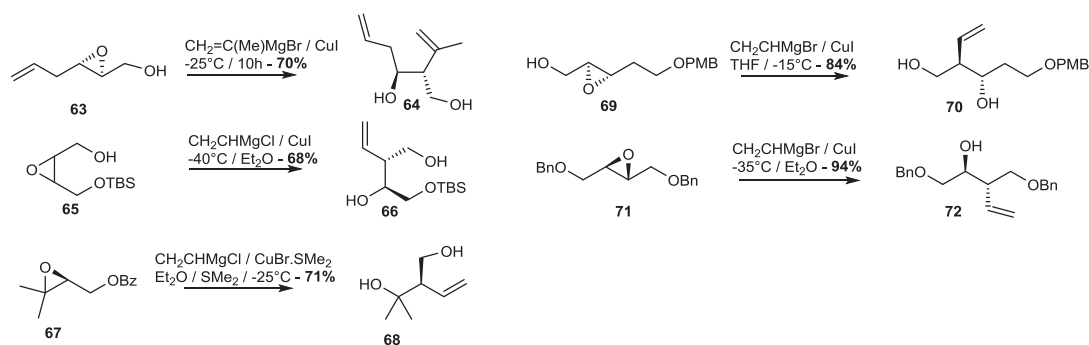


Schéma 46 : Ouverture d'époxyde à l'aide de cuprate vinylique

B.I.4.2. Conditions expérimentales et rendement obtenu

Les conditions illustrées ci-dessus sont essayées sur notre système et sur le composé **53**. Très vite nous remarquons que l'utilisation de CuI amène de faibles rendements qu'il soit utilisé en grande ou petite quantité (Tableau 6). Les conditions analogues à celle de Roush se révèlent très vite les meilleurs et la présence de SMe₂ en tant que co-solvant en collaboration avec un catalyseur de CuBr.SMe₂ semblent indispensables. Le groupement protecteur porté par le diol-1,2 semble montrer aucune influence sur le rendement final. Pourtant l'encombrement supérieur du cyclohexyldène semblait évident.

Le meilleur rendement obtenu pour ce processus est de 67% à l'aide de 4 eq de CuBr.SMe₂ tout en maintenant une faible concentration en THF. L'utilisation de bromure de vinylmagnésium synthétique (S) ou commercial (C) ne semble pas avoir une grande influence mais la concentration de

celui-ci dans le THF est importante (sans cuivre : pas de réaction). Plus la concentration du magnésien est grande, moins il y aura de THF dans le système.

Quelques limites de cette réaction :

- Perte probable de produit lors de l'hydrolyse et de l'extraction due aux nombreux sels de cuivre présent dans le milieu réactionnel. Ceci explique pourquoi nous avons substitué le CuBr.SMe₂ par du CuI pouvant être utilisé en plus petite quantité voir en condition catalytique ;
- Sous produit dans lequel le brome peut substituer l'époxyde à la place du cuprate. Ceci s'observe lorsque la proportion de THF employée est trop grande par rapport à l'éther diéthylique ;
- SMe₂ très odorant au laboratoire nécessitant des conditions spéciales de manipulation et d'évaporation lors du traitement.

Pour conclure, nous avons utilisé cette méthode pour construire le motif homoallylique de stéréochimie anti durant quelques mois mais les rendements successifs de l'étape d'époxydation et de vinylation ($0,55 \times 0,67 = 0,37$) sont insuffisants. De plus, la vinylation n'est pas très reproductible en grande quantité, nous avons du rechercher une approche plus adaptée capable de fournir une quantité supérieure de produit de départ.

Conditions	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Source Cu	CuI			CuBr.SMe ₂					
Eq Cu	0,65	2,0	2,0	3,5	4,0	5,0	4,0	3,8	4,0
% THF	100	100	~ 30	~ 30	~ 20	~ 15-20	~ 20	~30	≤ 10
Magnésien	C	C	C	S	C	C	S	S	C
Température	-15°C	-15°C	-40°C	-23°C	-23°C	-23°C	-23°C	-23°C	-23°C
SMe ₂	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
Rend isolé	trace	trace	8-9%	41%	67%	57%	62%	40%	45%

Tableau 6 : Synthèse des conditions utilisées pour cette réaction sur le composé 53

B.II. Obtention du motif homoallylique à partir de la chimie d'Evans

B.II.1. Etat de l'art et explication rétro-synthétique

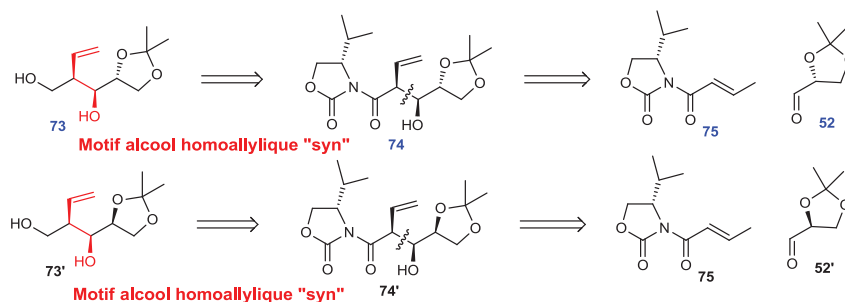


Schéma 47 : Aspect rétro-synthétique de l'aldolisation d'Evans

La réaction d'Evans est caractérisée comme la méthode la plus élégante pour la synthèse de produit de stéréochimie « syn » homoallylique (Schéma 47). En effet, le composé 73 peut être obtenu après réduction par LiBH_4 du composé 74 qui lui-même provient d'une réaction d'Evans entre 75 et le glycéraldéhyde 52. En une seule étape, les trois centres asymétriques de 74 contigus sont potentiellement obtenus avec une forte diastéréosélectivité. Evans, en série aldolisation vinylogue, a été appliqué sur une multitude d'aldéhyde mais elle a été publiée une seule fois sur un substrat tel que le glycéraldéhyde^[177] dans une réaction dite anti-Evans avec le magnésium comme métal (Schéma 48). Théoriquement, l'application du même protocole sur l'énantiomère du glycéraldéhyde permettrait de former le produit 73' présentant une stéréochimie dite optimale « syn-syn ». En effet, la stéréochimie du produit d'arrivée est contrôlée entièrement par la copule et par le métal employé lors de la réaction. Par contre, il est possible de rencontrer sur des aldéhydes chiraux un problème de match - mismatch. Selon la théorie la diastéréosélectivité devrait être meilleure pour l'un des deux énantiomères.

Cette réaction est caractérisée et décrite par Evans et *coll.* dans les années 1980 qui décrit l'aldolisation vinylogue des composés de type 75 sur des aldéhydes très simples de type éthanal, propanal fraîchement distillés en contrôlant parfaitement la diastéréosélectivité^[178]. Plus tard cette réaction est accomplie sur des substrats plus exotiques ($77 \rightarrow 79$, $80 \rightarrow 81$)^[179] permettant la synthèse de motif alcool homoallylique « syn » ou « anti »^[180] en gardant bon rendement et bonne diastéréosélectivité. De façon surprenante, cette réaction n'a jamais été décrite sur le glycéraldéhyde 52. A notre connaissance, seulement une publication aborde cette réaction dans sa composante Evans « anti » et obtient le produit attendu avec un rendement plutôt faible de 20% ($84 \rightarrow 87$)^[177]. Au contraire, le rendement est tout-à-fait différent sur un aldéhyde plus encombré et plus lourd tel que 86. Nous envisageons d'explorer s'il est possible de passer par cette voie pour isoler le produit d'aldolisation « syn » avec un rendement intéressant. Utiliser cette méthode permet l'obtention des trois centres asymétriques voulues en une seule étape et peut sans problème être appliquée sur des

grandes quantités à condition de respecter les contraintes de distillations [glycéraldéhyde, Et₃N, DCM, (Bu₂BOTf)].

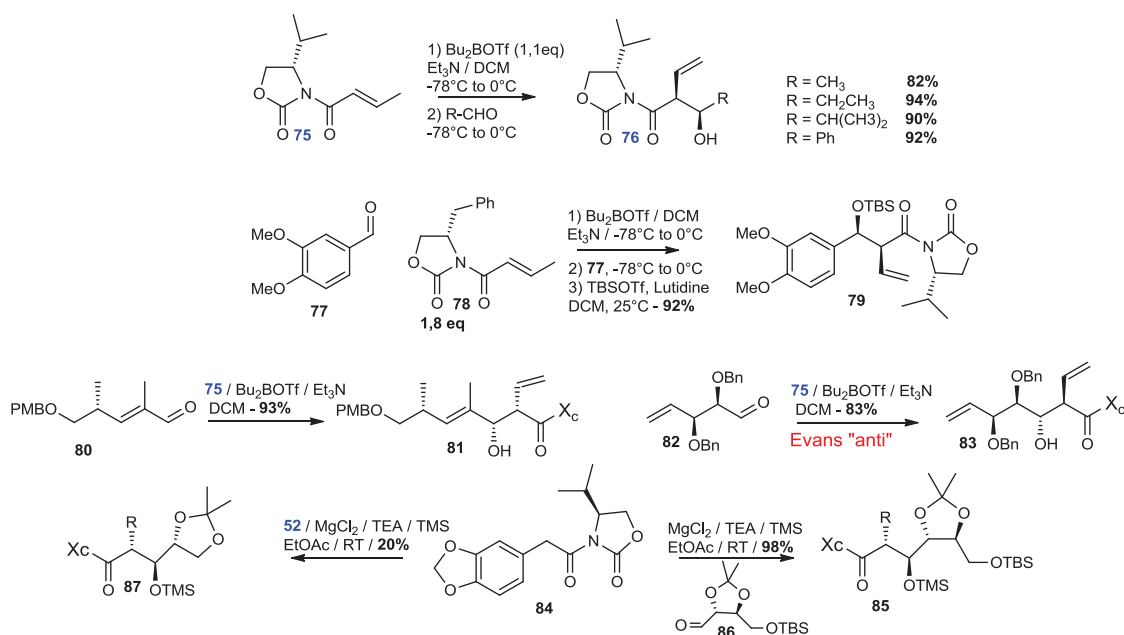


Schéma 48 : Réaction d'Evans crotonyle sélectionnée dans la littérature

B.II.2. Synthèse du motif homoallylique à l'aide de la chimie d'Evans

La copule d'Evans est vendue environ une centaine d'euros le gramme ce qui est un peu cher pour une méthodologie de scale-up de la réaction (Schéma 49). Nous avons donc réalisé les trois étapes de synthèse à partir de la valine pour obtenir la N-crotonyl-4-isopropyl-2-oxazolidinone avec une grande pureté. La première étape est la réduction du carbonyle de la L-valine par LiAlH₄ (**88** → **89**) suivie de la fermeture à chaud de l'oxazolidinone en milieu basique dans le diéthylcarbonate (**89** → **90**). Pour optimiser cette transformation, elle est réalisée dans un Dean Stark afin de distiller l'eau produite en cours de processus. Une deuxième itération de la réaction permet de monter le rendement à environ 80%. La copule est obtenue par alkylation de l'azote sur un chlorure de crotonyle produit au laboratoire à partir de l'acide crotonique et du chlorure de thionyle. La copule est obtenue avec un rendement de 55% sur trois étapes.

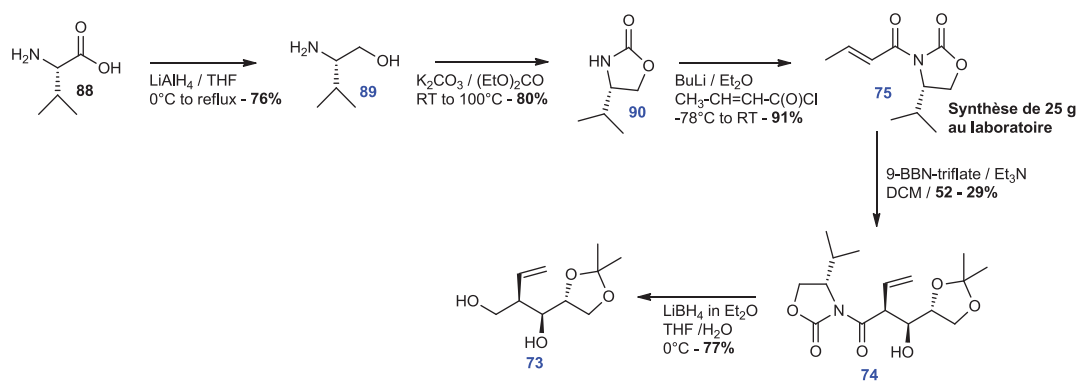


Schéma 49: Synthèse du motif "syn" alcool homoallylique par Evans

Avec la réaction d'Evans commence les problèmes. En effet, le glycéraldéhyde est un aldéhyde très instable capable de dimériser à température ambiante et sous atmosphère inerte assez rapidement. Pour mettre toutes les chances de notre côté, l'aldéhyde doit être distillé fraîchement sous vide peu de temps avant la réaction et ajouté lentement au milieu réactionnel. Après une discussion avec le professeur Goekjian, ayant travaillé durant quelques années dans un laboratoire limitrophe à celui d'Evans, il m'a conseillé pour cette réaction d'utiliser une solution de Bu₂BOTf (1M dans DCM) ou Bu₂BOTf (98%) nouvellement ouverte ou distillée fraîchement. Le fait d'utiliser un échantillon plus vieux mène inévitablement vers des rendements mauvais (Tableau 7, entrée 2 et 3).

Après plusieurs essais effectués, nous remarquons très vite que le glycéraldéhyde **52** se doit d'être distillé fraîchement mais que cela ne suffit pas pour obtenir de bons rendements (Tableau 1, entrée 1, 4 et 5). La réaction semble très peu reproductible et le complexe de bore formé avec la copule ne semble pas suffisamment nucléophile pour attaquer l'aldéhyde. Ceci s'observe par la récupération de la majeure partie de la copule en fin de réaction sous forme **75a** ou **75b** (Schéma 49).

Le problème rencontré provient du fait que le glycéraldéhyde est α -énolisable et que le proton acide est très accessible (Figure 36) ce qui provoque de l'homo-aldolisation. Evans et *coll.* ont prouvé que dans ce cas la réaction connaissait quelques limites^[181]. De plus, le repliement de l'aldéhyde montre qu'un des méthyles de l'isopropylidène se trouve très proche du centre électrophile pouvant diminuer sa réactivité^[177]. L'explication purement stérique ne peut expliquer l'échec de cette réaction puisque le groupe de Mc Nulty réussit une Evans « anti » sur un aldéhyde **86** (Schéma 48 et Figure 36) très proche de **52**.

Conditions	1	2	3	4	5	6	7	8
Ald (eq)	1,5	2,0	2,0	1,75	1,5	1,5	1,5	3,0
Bu ₂ BOTf (échantillon)	1M neuve	1M 1 sem	1M 2 sem	1M neuve	Pure neuve			
9-BBN-OTf						0,5M	0,5M	0,5M
Rendement	21%	5-6%	Echec	14%	13%	27%	25%	29%

Tableau 7 : Conditions utilisées pour la réaction d'Evans

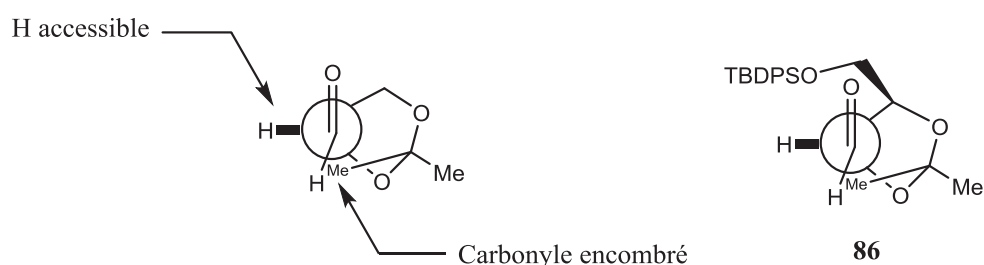


Figure 36 : Projection de Newman de 52 et de 86

Ensuite, nous avons essayé le 9-BBN-triflate, 0,5M dans l'hexane stocké dans une bouteille sous septum dans le but d'optimiser la réaction en jouant sur la quantité d'aldéhyde et/ou de base. Diminuer la quantité de base rend le milieu moins basique donc l'aldéhyde **52** à priori moins énolisable. De même, augmenter la quantité d'aldéhyde permet d'augmenter la probabilité de chocs efficaces entre les différents partenaires de la réaction. Nous n'observons malheureusement aucune évolution notable du rendement, et même une diminution de la sélectivité lorsque l'aldéhyde est utilisé en excès et que la stœchiométrie de la base est baissée de 2,5 eq à 1,4 eq. En effet, un second produit **74b** d'Evans commence à apparaitre. Il est clair que le mécanisme passe par un état intermédiaire de Zimmerman-Traxler (Schéma 50).

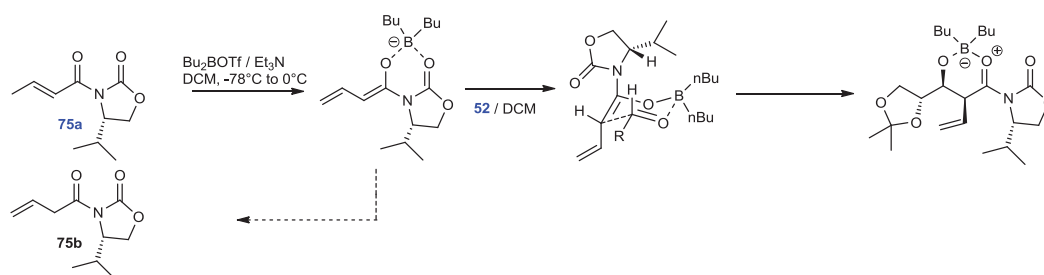


Schéma 50 : Passage par un état intermédiaire de Zimmerman - Traxler

B.II.3. Réduction et rejet de la copule d'Evans

La copule d'Evans peut être retirée facilement à l'aide du réducteur LiBH_4 pour obtenir le diol **73** de stéréochimie « syn ». Ensuite, l'application de la réaction d'Evans sur le benzaldéhyde a donné 83% de rendement prouvant que nos problèmes dans cette réaction proviennent uniquement de l'énolisation du glycéraldéhyde.

Au vue des résultats obtenus, cette approche a été abandonnée car elle a été jugée trop couteuse en temps, en énergie (distillations : glycéraldéhyde, Bu_2BOTf , DCM, Et_3N) et en produit pour un rendement semblant compliqué à optimiser.

B.III. Obtention du motif homo-allylique à partir d'une réaction de Barbier sur le Glycéraldéhyde : Purification de 4 diastéréoisomères différents

B.III.1. Aspect rétro-synthétique et état de l'art

La dernière méthode retenue est une (*Z*)-crotylation dirigée par le zinc en présence d'eau dans les conditions de Luche. Il s'agit littéralement d'une addition de zincique sur un aldéhyde dans les conditions de Barbier sans contrôle stéréochimique autre que celui de l'aldéhyde de départ et de la stéréochimie de l'alcène initial (Schéma 51)^[181-182].

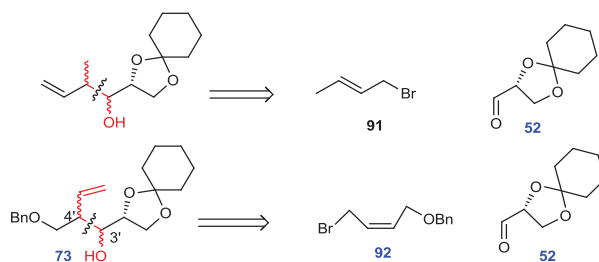


Schéma 51 : Construction du motif alcool homoallylique par réaction de Barbier

La pureté stéréochimique des produits **91** et **92** n'étant pas absolue, il est difficile de commenter l'état de transition possible de ces allylmétallations de type Barbier (acyclique ou cyclique). Ceci a pour résultat la mauvaise sélectivité obtenue sur le centre carboné en 4'. Le processus d'addition passe à coup sur par un état de transition de Felkin – Anh ce qui permet le contrôle plutôt bon de la diastéréosélectivité sur le centre carboné 3'. Le composé **92** est disponible en grande quantité et en deux étapes à l'aide d'une monobenzoylation sur le 2Z-buten-1,4-diol et une bromation de l'hydroxyle restant^[182]. La réaction de Barbier nécessite de la poudre de zinc, du glycéraldéhyde^[167] obtenu à partir du D-mannitol, et du NH₄Cl. **La clé de l'utilisation de cette méthode réside dans la séparation des diastéréoisomères obtenus.** A priori 4 produits peuvent être formés (du fait de la stéréochimie de la double liaison) dans des proportions dépendant du sel utilisé en complément du zinc rendant cette méthode moins élégante que les 3 précédentes évoquées précédemment. L'avantage est l'incorporation d'un peu de divergence dans la voie de synthèse.

B.III.2. Sélectivité de la réaction de Barbier

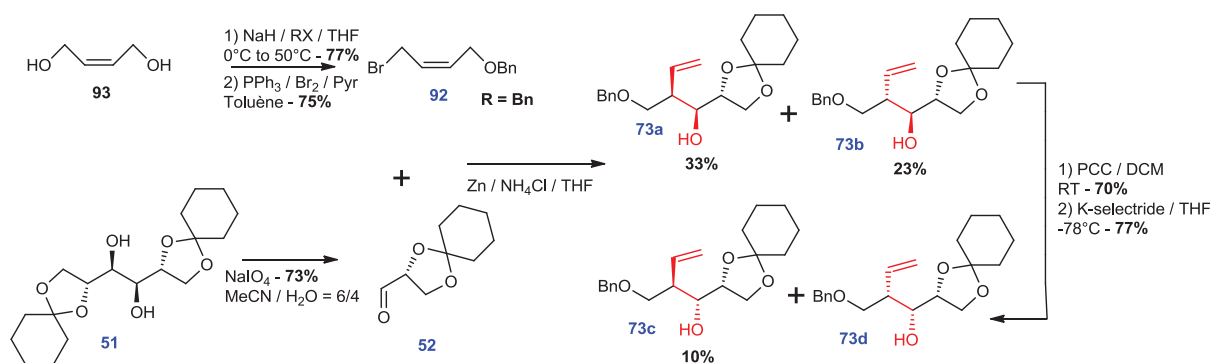


Schéma 52 : Obtention des motifs alcool homoallylique par la méthode de Barbier

Les deux réactifs **92** et **52** de départ sont obtenus en deux étapes évidentes donnant de très bons rendements (Schéma 52). De plus, il est important de signaler que lorsqu'une étape ne marche pas très bien, il est primordial de la rapprocher le plus possible du début de la synthèse. Après une séparation assez compliquée nous obtenons 3 diastéréoisomères parmi les quatre possibles avec un rendement global de 66% et de 33% pour le produit **73a** réellement souhaité. Une fois la séparation optimisée, cette méthode a été utilisée durant la troisième année pour obtenir le substrat de départ. **73c** et **73d** peuvent également être obtenus par oxydo-réduction de l'hydroxyle en position 3' à partir de **73a** et **73b**. Les quatre produits précédents sont ensuite convertis en précurseurs de Kulinkovich – De Meijere de manière à étudier l'influence de la stéréochimie en position 2', 3' et par dérivation 4' dans la réaction.

Le fait de pouvoir étudier le Kulinkovich dans une série diastéréoisomère complète a été le fil directeur de la fin du contrat. En effet, de meilleures méthodes pour augmenter le rendement de **73a** ont été développées par la suite par le groupe de Chattopadhyay^[183]. Certains sels (CoCl₂.8H₂O) permettent d'augmenter la diastéréosélectivité de la réaction. Nous n'avons pas travaillé sur ces transformations mais il est certainement probable de monter le rendement en **73a** entre 40 et 50% pour la réaction de Barbier (Tableau 8).

Pour conclure, **73a** et **73b** peuvent être obtenus respectivement avec un rendement de 33% et 23% à partir du **92** ; ce qui fait de cette méthode **l'une des moins élégantes abordées** dans cette partie. Il s'agit tout de même de la méthode la plus efficace et la moins contraignante expérimentalement car l'étape la plus difficile est avancée au début de la synthèse.

Entrée	Groupe R	Métal : sel	52 : Zn : Sel	73a : 73b : 73c / 73d	Rendement
1	R = Bn	Zn/aq NH ₄ Cl	1 : 6,25 : na	37 : 26 : 14	77%
Exp	R = Bn	Zn/aq NH ₄ Cl	1 : 6,2 : na	33 : 23 : 10	66%
2	R = TBDPS	Zn/aq NH ₄ Cl	1 : 3,5 : na	38 : 33 : 2	73%
3	R = TBDPS	Zn/CoCl ₂ .8H ₂ O	1 : 3,5 : 3,5	50 : 20 : 2	72%
4	R = TBDPS	Zn/CuCl ₂ .2H ₂ O	1 : 3,5 : 3,5	23 : 46 : 1	70%
5	R = TBDPS	Zn/FeCl ₃ .2H ₂ O	1 : 3 : 3	42 : 40 : 2	84%

Tableau 8 : Ensemble des conditions essayées pour la réaction de Barbier par le groupe de Chattopadhyay

B.III.3. Séparation des diastéréoisomères obtenus

La clé de la réussite de cette méthode est **la séparation notamment de 73a et 73b** du brut réactionnel par colonne chromatographique sur silice. La polarité des composés est croissante de **73d** à **73a** ce qui fait que les temps de rétention en chromatographie sont classés dans cet ordre $t_{73d} \leq t_{73c} \leq t_{73b} \leq t_{73a}$. La première colonne manuelle est indispensable pour récupérer l'ensemble des quatre diastéréoisomères du brut réactionnel plutôt très conséquent. Il est possible de commencer à récupérer un peu de **73a** à ce moment en petite quantité. Le plus important est de diviser le brut en trois fractions :

- 1^{ère} fraction enrichie en **73d**, **73c** et début de (**73b**) ;
- 2^{ème} fraction (**73c**), **73b** et **73a** très enrichie en **73b** ;

- 3^{ème} fraction (**73b**), **73a** très enrichie en **73a**.

Ensuite la deuxième et la troisième fraction sont déposées sur une colonne flash dans le minimum de toluène possible (la colonne est sur-évaluée d'une catégorie comme la séparation est très difficile 24g quand il faut théoriquement prendre 8g, 80g quand il faut 24g). Le brut est élué dans un gradient d'élution allant de 7% EtOAc – 15% EtOAc en construisant des paliers toutes les 3 min (Figure 37). Ces conditions permettent de séparer plutôt bien **73b** de **73a** et laissent peu de tubes en fractions mixtes.

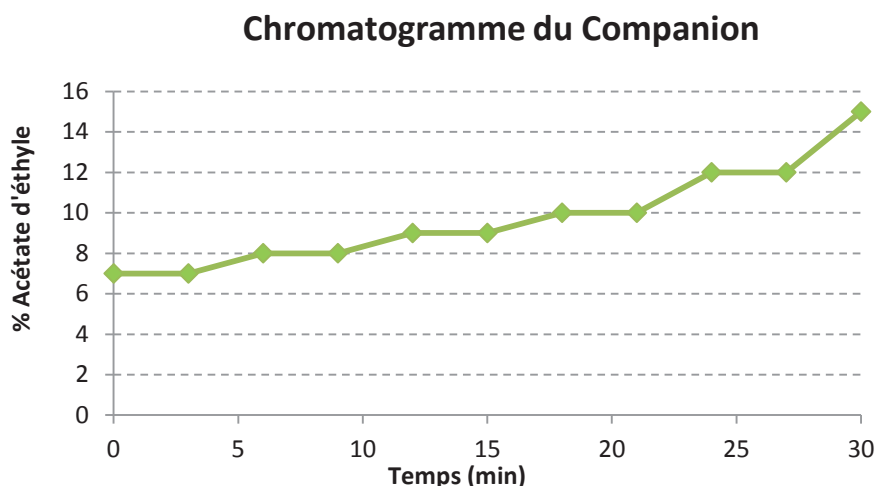


Figure 37 : Evolution du gradient d'élution en fonction du temps

B.IV. Conclusion sur la construction de motif alcool-homoallylique

B.IV.1. Avantages et difficultés rencontrées

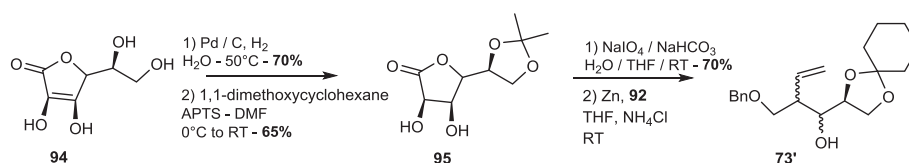


Schéma 53 : Formation du (S)-glycéraldéhyde en trois étapes à partir de la vitamine C

Après avoir exploré les méthodes expérimentales appliquées pour obtenir les trois centres asymétriques contigus du produit visé, nous avons pu identifier les avantages et les inconvénients de chacune. La dernière a été jugée la plus efficace en terme de rendement et de composés isolés. De plus, elle permet également l'obtention de l'intégralité des 4 diastéréoisomères d'une série énantiomérique. Cette méthode est également plus simple à mettre en œuvre en grande quantité et demande seulement une grande rigueur lors de la purification. Il est évidemment possible de travailler

dans l'autre série énantiomérique en partant du (*S*)-2,3-cyclohexyldène-D-glycéraldéhyde (Schéma 53) comme chiral pool obtenu en trois étapes à partir de la vitamine C^[184]. Chacun des 4 diastéréoisomères obtenus sera alors un énantiomère d'un des produits **73** préalablement isolé et caractérisé.

Nous avons rencontré une difficulté inattendue dans la synthèse de ces précurseurs acycliques à trois centres asymétriques contigus. Trouver une voie efficace pour introduire le motif alcool homoallylique a été un réel parcours du combattant durant 3 ans. La méthode utilisée semble une méthode « par défaut », mais il s'agit à l'heure actuelle de la stratégie la plus performante pour des composés n'étant pas très bien décrits dans la littérature. Le fait d'avoir pu recueillir l'ensemble des 4 diastéréosélectivités sur les positions 3' et 4' est tout de même une grande réussite pour la suite car cela nous apportera des observations importantes lors de la réaction clé.

B.IV.2. *Perspectives et amélioration envisagée à l'aide de la littérature*

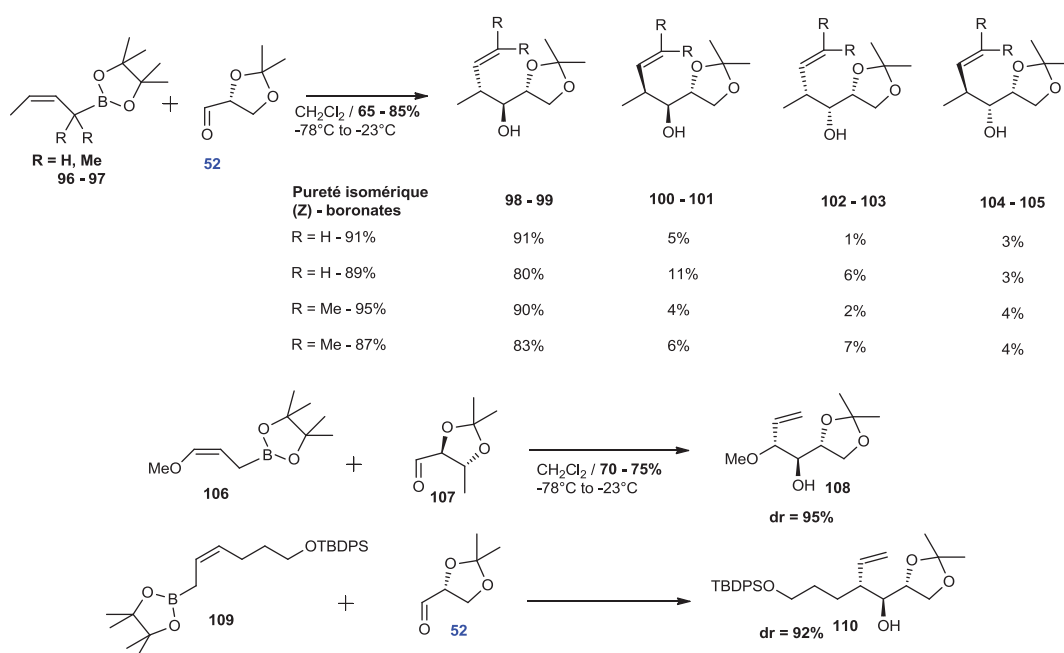


Schéma 54 : Diastéréosélectivité de l'addition de (*Z*)-crotylboronate sur le glycéraldéhyde

Une méthode alternative pour former le motif alcool homoallylique a été développée par le groupe de Roush dans les années 90. Il s'agit d'une addition diastéréosélective de (*Z*)-crotylboronate via un état intermédiaire de Felkin – Anh^[170, 185]. Il s'agit de la méthode de choix pour la création de motif alcool homoallylique à stéréochimie contrôlée. Cette réaction est très proche de la réaction de Barbier réalisée dans la partie ci-dessus, exceptée qu'elle utilise le bore comme métal plutôt que le zinc. Elle permet notamment un bon contrôle de la diastéréosélectivité lorsqu'elle est appliquée sur des

aldéhydes chiraux ou achiraux^[149a, 186] (Schéma 54) et à partir d'un boronate de stéréochimie *Z*. De nouveau, la pureté isomérique de la double liaison des (*Z*)-crotylboronates joue un rôle clé dans la diastéréosélectivité des produits obtenus. De plus, l'addition sur des aldéhydes tels que le 2,3-isopropylidène-D-glycéraldéhyde est également décrite avec de relativement bons rendements (75% - 85%). Ensuite le groupe de Roush a montré qu'il était possible d'augmenter significativement la stéréochimie de l'addition de (*Z*) et (*E*)-crotylboronates chiraux (construit à partir du tartrate) sur des aldéhydes achiraux^[187]. Au contraire les (*E*)-crotylboronates achiraux réagissent beaucoup plus rapidement. Ceci a pour résultat une baisse de la diastéréosélectivité de la réaction. De plus, cette stratégie est capable de donner des composés très proches de ceux que nous souhaitons dans lesquels il ne manque que le carbone en position 5' (**106** → **108** et **109** → **110**)^[188].

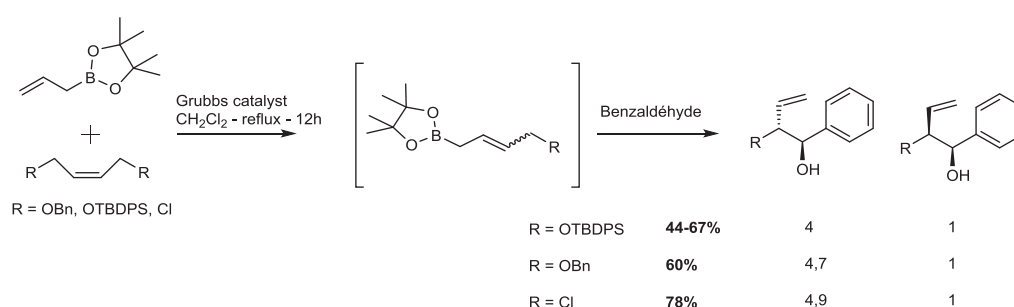


Schéma 55 : Crotylboronate addition sur le benzaldéhyde

D'un point de vue stéréochimique, l'utilisation du bore semble plus efficace que le zinc mais un problème subsiste dans notre cas de figure, c'est qu'il existe très peu d'exemple d'addition avec des boronates équivalent à notre zincique formé sur le composé **92** de la partie précédente^[189]. Dans l'approche de Grubbs, la stéréochimie de la double liaison n'est pas contrôlée lors de la métathèse, apportant alors une diastéréosélectivité plutôt moyenne lors de l'addition sur des aldéhydes achiraux tel que le benzaldéhyde (Schéma 55). Ceci explique pourquoi nous avons opté pour l'addition de zincique, et le fait que nous obtenons 4 produits différents. En effet, c'est l'isomérisation partielle et incontrôlable de l'oléfine **92** qui permet la présence en fin de réaction des produits **73b** et **73d**. Si la stéréochimie de la double liaison était rigoureusement *Z* lors de l'addition, seulement les produits **73a** et **73c** seraient obtenus.

C. Benzylation des différents composés obtenus et déprotection du diol-1,2.

C.I. *Benzylation des composés obtenus*

Après avoir confectionné les quatre diastéréoisomères **73**, nous avons choisi de protéger l'hydroxyle en position 3' avec un benzyle. Il est évident que pour le produit **73a** présentant un motif

alcool homoallylique de configuration syn, un paraméthoxybenzyle (PMB) aurait été un meilleur choix pour la suite de la synthèse. En effet, comme nous l'avons abordé dans la partie rétro-synthétique, le PMB pourrait se déprotéger sélectivement des autres benzyles par le DDQ. L'hydroxyle résultant pourrait alors être converti en mésylate ou tosylate afin de pouvoir ajouter facilement l'azido sur la position 3' (Schéma 24).

Dans le but de tester la cyclisation de Kulinkovich – De Meijere le plus rapidement possible, nous avons décidé de ne pas perdre de temps et de protéger dans un premier temps cet hydroxyle par un benzyle et de continuer la synthèse. Si la méthodologie donne de bons résultats, le PMB sera intégré lors du scale-up. Le fait de travailler avec un cyclohexylidène permet d'avoir des produits moins sensibles aux acides, donc plus stables. Ensuite le cyclohexylidène est déprotégé en condition acide TFA 90%. Il est important d'être rigoureux lors de cette déprotection car le diol-1,2 obtenu, a tendance à faire une estérification de Fisher en condition acide (TFA) pour donner un ester trifluoroacétique sur l'un parmi les deux hydroxyles du diol-1,2. Pour éviter la perte de matière, les produits sont extraits par le chloroforme après la neutralisation du milieu et sont ensuite saponifiés à température ambiante dans des conditions MeONa dans le MeOH (Schéma 56). Quant à l'isopropylidène, il est déprotégé également en condition acide mais dans un mélange de solvant (TFA/H₂O/DCM) plus doux.

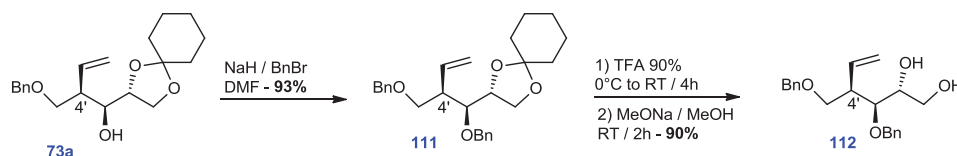


Schéma 56 : Benzylation de l'hydroxyle 3' et déprotection du diol-1,2

Les deux rendements précédents, résultat d'étapes de protection et de déprotection sont excellents, et sont appliqués sur les 4 diastéréoisomères de façon à obtenir les 4 diol-1,2. Le fait d'avoir obtenu plusieurs fois les mêmes composés à l'aide des différentes stratégies nous a permis d'identifier plus facilement, par superposition de spectre RMN, les 4 diastéréoisomères issus de la réaction de Barbier. Par ce biais, nous avons pu être sur à 100% de la stéréochimie des intermédiaires réactionnels obtenus ce qui n'aurait pas forcément été le cas sans le travail effectué au préalable l'intégralité des stratégies évoquées ci-dessus.

C.II. Comparaison des composés benzylés - vérification des stéréochimies

Les RMN des produits dibenzylés **111** sont superposées afin de vérifier si l'ensemble des résultats obtenus par la réaction de Barbier concordent avec la stéréochimie établie. En effet, **73a** (syn) a été auparavant obtenu à l'aide de la méthodologie d'Evans tandis que **73b** et **73c** (anti) ont été isolés à l'aide de l'ouverture de l'époxyde par le bromure de vinylmagnésium. Les spectres se superposent et

valident la stéréochimie des composés issus de la réaction de Barbier. De plus, il est intéressant de superposer l'ensemble des 4 diastéréoisomères sur un même spectre pour visualiser sans difficultés ressemblances et différences des composés (Figure 38). Il est important de se familiariser avec les RMN car il s'agit de la seule méthode capable de différencier les composés

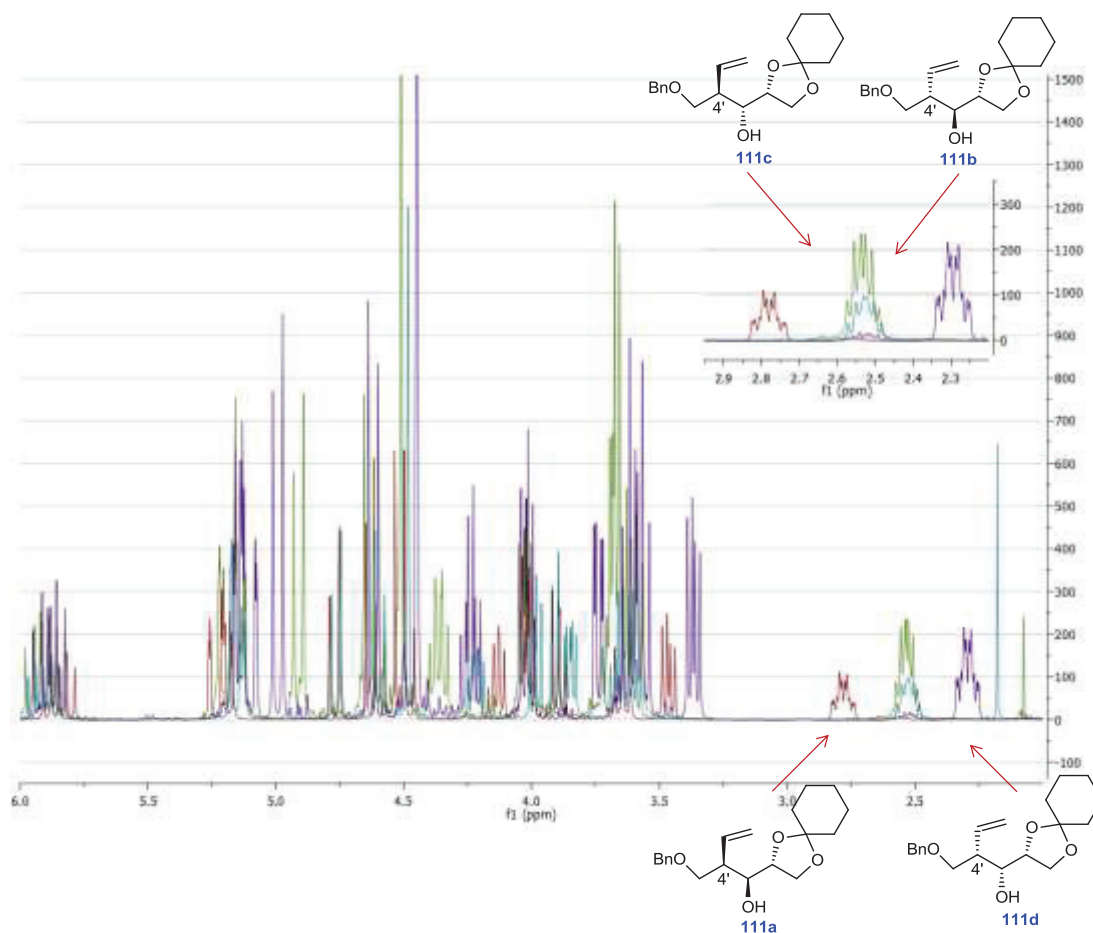


Figure 38 : Ressemblance et différence RMN des 4 diastéréoisomères

En RMN plusieurs remarques nous viennent après avoir superposé les spectres des composés :

- Déplacement très semblables au niveau des H phényles, H vinyliques ;
- Différences plus marquées au niveau des protons présents sur les carbones 1', 2', 3', 5' dont la plus marquante se trouve au niveau du H en position 4' qui se déplace entre 2,5 et 2,8 ppm selon les composés. De plus, il est possible à ce moment de reconnaître le motif « syn » du motif « anti » ici à partir seulement du H4 ;
- Pour les diols **112**, les ressemblances des déplacements chimiques sont extrêmement frappantes au niveau de l'ensemble des protons excepté H4. Nous retrouvons la même logique avec des H4 de **112a** et **112d** (« syn ») qui entourent **112b** et **112c** (anti) (Figure 39).

Au delà du déplacement chimique, nous remarquons que la multiplicité est elle aussi différente, et se retrouve également dans les différents intermédiaires. De plus, la méthode d'addition de zincique permet également de laisser un hydroxyle en position 3' libre. L'avantage est qu'il est possible d'utiliser cet hydroxyle pour introduire sur le composé **73a** un azido à l'aide d'une substitution nucléophile de mésylate ou d'une réaction de Mitsunobu. Ceci permettrait d'avoir l'azido directement installé dans la bonne stéréochimie pour la suite de la synthèse.

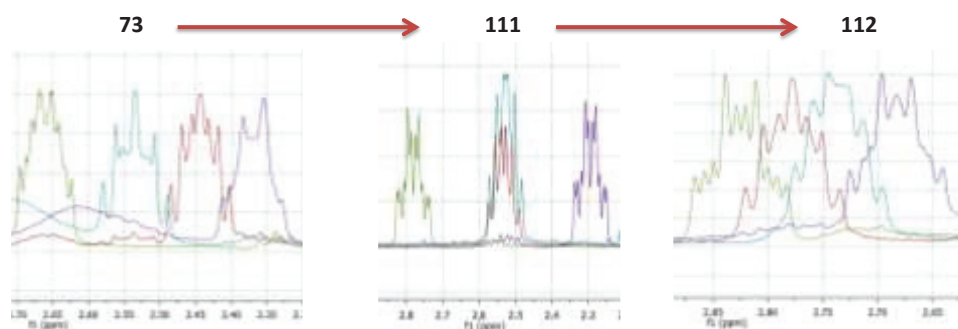


Figure 39 : Etude du déplacement chimique du proton en position 4 en fonction des diastéréoisomères

C.III. Inversion de la stéréochimie du carbone C3 – insertion d'un azido

Une fois le composé **73a** isolé dans des quantités convenables, nous nous sommes demandés si nous ne pouvions pas profiter de l'hydroxyle libre en position 3' pour ajouter le groupement azido nécessaire à l'introduction de l'acide aminé. Plusieurs choix s'offrent à nous pour introduire le groupement azido (Schéma 57) :

- Une réaction de Mitsunobu en présence d'azoture de diphenylphosphoryle (DPPA) en une seule étape ou en présence de HN_3 plus performant ;
- Une substitution de NaN_3 ou LiN_3 sur un groupement de type mésylate, tosylate, triflate dans un solvant relativement aqueux (DMSO, DMF).

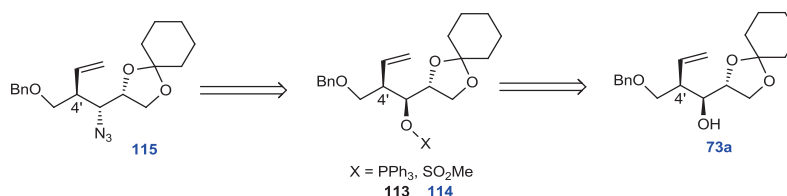


Schéma 57 : Insertion du groupement azido

C.III.1. Mitsunobu avec DPPA

Généralement l'utilisation des azotures pour former des liens C-N par la réaction de Mitsunobu emploie plus fréquemment l'acide hydrazoïque. Etant explosif et toxique, il nécessite des

précautions particulières pour l'employer. Ces précautions étant difficiles à mettre en œuvre au laboratoire, nous choisissons par conséquent de nous tourner vers un réactif, source d'azoture moins dangereux tel que le DPPA, **119**→**120**^[190]. Lorsque l'hydroxyle est secondaire et porté par un carbone chiral, ce changement conformationnel est accompagné d'une inversion de configuration du carbone. En effet, l'azido arrive à l'opposé du départ du nucléofuge. Sur un substrat secondaire, cette réaction est également en concurrence avec une réaction d'élimination, **117**→**118**^[191]. De plus, comme la plupart des réactions de Mitsunobu le rendement est fortement dépendant de l'encombrement (Schéma 58) du substrat et donc de l'aptitude du réactif à former un intermédiaire R-OPPh₃.

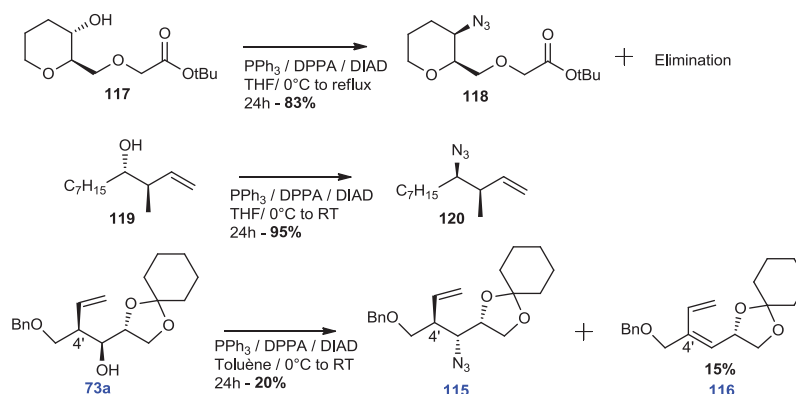


Schéma 58 : Ajout de l'azido par une réaction de Mitsunobu DPPA

La réaction effectuée à température ambiante donne environ 20% de produit attendu isolé en présence de 15% de produit éliminé et de presque 50% de réactif restant. De ces résultats on en conclut qu'une fois l'état intermédiaire obtenu, il y a environ une chance sur deux pour que celui-ci évolue en produit attendu. De plus, l'hydroxyle secondaire ne semble pas très accessible dans la mesure où 50% du substrat de départ est recueilli sous cette forme à l'état final. Un autre inconvénient de la réaction est que l'hydrazine issue du DIAD co-élue avec le produit final.

C.III.2. Par substitution de bons groupements partants

Après l'échec de la réaction de Mitsunobu, nous avons fait appel à une stratégie en deux étapes dont la première est la conversion de l'hydroxyle en bon groupement partant et la substitution en azido à l'aide de NaN₃ ou LiN₃. Cette méthodologie est plutôt bien connue et plusieurs groupes font référence à cette substitution de mésylates^[191], tosylates^[192], triflates^[193] qui permet d'insérer une amine avec changement de configuration. Sur des carbohydrates acycliques, le tosylate semble être utilisé préférentiellement comme le prouve les réactions **121**→**122**, **123**→**124** et **125**→**126** (Schéma 59)^[192].

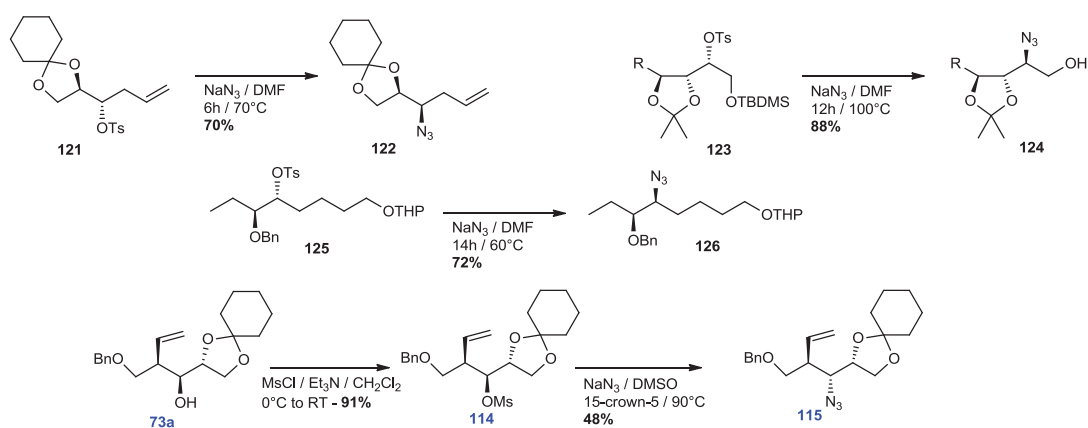


Schéma 59 : Substitution d'un bon groupement partant par un azido

Dans notre cas, nous obtenons systématiquement un pourcentage d'élimination et un reste de réactif en fin de réaction et le rendement n'excède pas les 50%. Cette réaction semble optimisable puisque nous sommes passés de 18% à 48% en jouant seulement sur le solvant et la présence ou non d'éther couronne (Tableau 9). La température élevée est importante car si on réduit de 90°C à 45°C, la conversion baisse significativement. Nous obtenons donc l'azido avec un rendement proche de 45% à partir de l'hydroxyle secondaire avec inversion de configuration. Cette faible valeur de rendement est à relativiser par rapport aux rendements obtenus dans la littérature sur des carbohydrates acycliques (Schéma 59). La différence provient du fait que nous n'arrivons pas à faire baisser le pourcentage d'élimination car les produits conjugués sont très stabilisés. De plus, le mécanisme mis en jeu lors de l'élimination semble bimoléculaire E₂ dans la mesure où nous observons la formation d'un seul isomère (théoriquement E₁ devrait amener les 2 isomères).

Conditions	1	2	3	4	5	6
Sel	NaN ₃	NaN ₃	NaN ₃	NaN ₃	NaN ₃	LiN ₃
Ether couronne			18-crown-6	15-crown-5	15-crown-5	15-crown-5
Solvant	DMF	DMF/H ₂ O	DMSO	DMF	DMSO	DMSO
Rendement (+Elimination)	18% (+13%)	30% (+17%)	38% (+ 20%)	42% (+ 19%)	48% (+ 22%)	45% (+ 17%)

Tableau 9 : Conditions utilisées pour l'insertion du groupement azido

C.III.3. Oxydation – réduction

Comme nous avons pu le dire dans une partie précédente, il est possible d'obtenir les deux produits minoritaires de la réaction de Barbier par un mécanisme d'oxydation – réduction. L'hydroxyle en position 3' est oxydé dans le PCC puis réduit sélectivement par le K-sélectride à -78°C dans le THF (Schéma 60). Alors que l'oxydation par le PCC montre une forte perte de produit lors de la filtration des sels de chrome, la réduction est plutôt très efficace sur **116b**, un peu moins sur **116a**. Trouver une voie de synthèse vers **116d**, est important puisque ce composé est un énantiomère du composé ciblé au départ (voir **202**, chapitre 1).

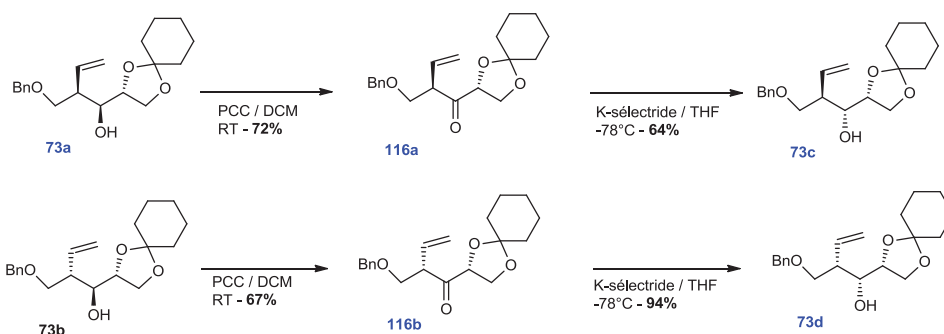


Schéma 60 : Obtention de 73c et 73d à partir de 73a et 73b

D. Différenciation de la réactivité des hydroxyles du diol-1,2

D.I. Essai de déprotection sélective de benzylidène

D.I.1. Etat de l'art

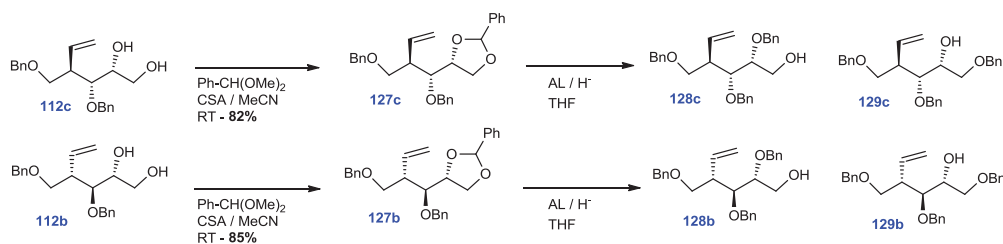


Schéma 61 : Formation et déprotection sélective du benzylidène

Une fois les diols-1,2 obtenus, le but est de protéger l'hydroxyle secondaire tout en libérant l'hydroxyle primaire pour une oxydation en acide carboxylique. Pour utiliser le minimum d'étapes de synthèses possibles, nous avons émis l'hypothèse qu'une déprotection sélective de benzylidène pouvait faire l'affaire. Cette déprotection sélective rejette le benzyle sur l'un ou l'autre des deux

hydroxyles et s'entreprind grâce à la collaboration d'un hydrure et d'un acide de Lewis (Schéma 61). Plusieurs systèmes sont utilisés dans la littérature :

- Le DIBALH est le plus connu capable de jouer à la fois le rôle d'hydrure et d'acide de Lewis^[194] ;
- La combinaison de LiAlH₄ comme hydrure et d'AlCl₃ comme acide de Lewis^[195] ;
- La combinaison d'un hydrure de bore (**NaBH₃CN**, **BH₃**, **BH₃.NMe₃**) et d'un hydrure (**AlCl₃**, **Bu₂BOTf**, **HCl**) décrit surtout sur des systèmes cycliques (de type carbohydrates) et qui est très performants pour contrôler la sélectivité du benzyle résiduel sur l'hydroxyle primaire ou secondaire selon les conditions employées^[195-196]. Ces systèmes sont également utilisés sur des composés acycliques mais avec des sélectivités généralement moins bonnes^[197].

D.I.2. Conditions utilisées et résultats obtenus

Au moment où nous avons envisagé cette déprotection sélective de benzylidène, nous n'avions que les composés **112b** et **112c** isolés à partir des ouvertures stéréosélectives d'époxydes. Nous avons utilisé les différentes approches d'ouverture évoquées plus haut.

Composés	Réactifs	Equivalent H'/AL	Solvant	Température	Sélectivité (128/129/127)
b	DIBALH	excès	DCM	0°C to RT	26/36/25
c	DIBALH	excès	DCM	0°C to reflux	35/29/24
b	LAH/AlCl ₃	4,8/4,1	Et ₂ O/DCM	RT to reflux	12/25/45
c	LAH/AlCl ₃	4,7/4,0	Et ₂ O/DCM	RT to reflux	22/64/8
b	Et ₃ SiH/Bu ₂ BOTf	Excès/excès	DCM	RT to reflux	NR
b	BH ₃ /Bu ₂ BOTf	10/1,1	DCM	0°C	Hydroboration
c	NaBH ₃ CN/Bu ₂ BOTf	4,0/1,1	THF	0°C to reflux	18/20/43
c	BH ₃ .NMe ₃ /Bu ₂ BOTf	5,0/1,1	THF	0°C	20/0/56

Tableau 10 : Résultats des réactions de déprotections sélectives effectuées

Les conditions employées en présence d'un acide de Lewis différent de Bu₂BOTf ont donné des sélectivités assez aléatoires avec des pourcentages de produit attendu plutôt faible (35% pour le

meilleur protocole). La matière convertie en **129** (1-OBn) est totalement perdue, car elle est impossible à récupérer. En présence de Bu₂BOTf, nous avons remarqué une augmentation significative de la sélectivité et des produits présentant le benzyle résiduel sur l'hydroxyle secondaire comme attendu. Malheureusement, la présence d'hydrure de bore (BH₃) semble hydroborer la double liaison, tandis que le complexe de borane triméthylamine semble beaucoup moins réactif, même si la sélectivité est plus encourageante. Cette approche est abandonnée car nous avons jugé qu'une méthodologie moins élégante en trois étapes mais plus directe a donné de meilleurs résultats.

D.II. Essai d'oxydation sélective de l'hydroxyle primaire du diol en acide carboxylique



Schéma 62 : Réaction d'oxydation ciblée montrant les fonctions fragiles

Comme nous nous dirigeons vers l'acide carboxylique nous avons essayé tout de même une approche d'oxydation directement à partir du diol-1,2 ce qui pourrait éventuellement faire économiser une ou deux étapes de synthèse (Schéma 62). Cette approche, à ma connaissance, n'est pas très bien connue à partir d'un diol-1,2 présentant deux hydroxyles limitrophes^[198]. L'ensemble de mes requêtes sur les bases de données (Reaxys, Sci Finder) est à la fois trop vague apportant un flux de littérature ou trop précise limitant la littérature aux seules réactions effectuant l'opération par des méthodologies de protection/déprotection/oxydation.

Pour effectuer quelques essais, nous choisissons quelques oxydants susceptibles d'être assez fort pour l'oxydation de l'alcool primaire en acide carboxylique et assez doux pour ne pas oxyder l'alcool secondaire et la double liaison. Alors que le PDC ne donne aucune conversion, le BAIB possède de l'iode provoquant une coupure oxydante rapide du diol-1,2. Le deuxième protocole utilisant de l'eau de javel induit l'oxydation de la double liaison. L'acide trichloroisocyanurique provoque, quant-à lui, l'ajout de HCl sur la double liaison. En présence d'un scavenger de double liaison, aucune réaction n'a été observée dans les mêmes conditions (Schéma 63).

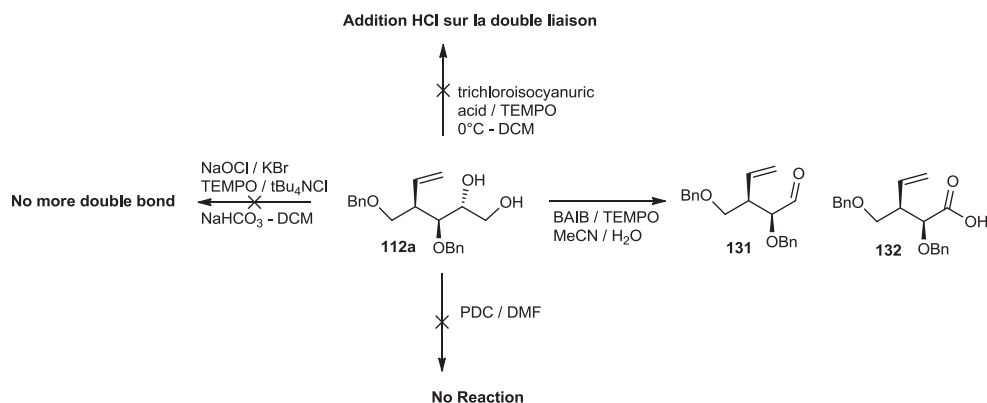


Schéma 63 : Protocole mis en oeuvre pour oxyder le diol-1,2 en acide α -hydroxycarboxylique

Suite aux résultats décevants obtenus et à l'échec des recherches de littérature spécialisée nous avons décidé de nous concentrer sur une approche moins directe présentant moins de risque.

D.III. Libération de la réactivité de l'hydroxyle primaire par protection et déprotection sélective

D.III.1. Cas du (2R,3R,4R)-3-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-ene-1,2-diol

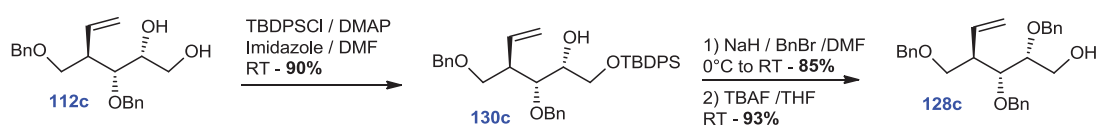


Schéma 64 : Obtention de l'alcool primaire

Avec le composé **112c**, les trois étapes se passent sans problème apparent et l'alcool primaire peut être obtenu à partir du diol-1,2 avec un rendement global de 71%^[199]. Ces manipulations au contraire de la déprotection sélective de benzyldène ne nécessitent aucune optimisation (Schéma 64). De plus, ce chemin est plus adapté aux grandes proportions mais connaît ces limites lorsqu'il va être appliqué sur les 3 autres diastéréoisomères. En effet, nous allons apprendre à nos dépens que la réactivité peut varier d'un diastéréoisomère à l'autre.

Lorsque nous essayons de benzyler l'hydroxyle secondaire en présence de NaH, nous remarquons une réactivité très basse. Laisser la réaction plusieurs heures à température ambiante provoque une déprotection du TBDPS, et la protection anarchique des hydroxyles par des benzyles. Une grande quantité de matériel est perdue et le rendement n'excède pas les 30% en produit attendu. Plusieurs stratégies ont été essayées sans succès, comme ajouter la base en plusieurs fractions, en présence ou absence de TBAI, remplacement du DMF par du THF. A chaque fois la réaction semble plus lente qu'avec **112c** et beaucoup moins sélective sur l'hydroxyle secondaire.

D.III.2. Cas des trois autres diastéréoisomères et de l'azido

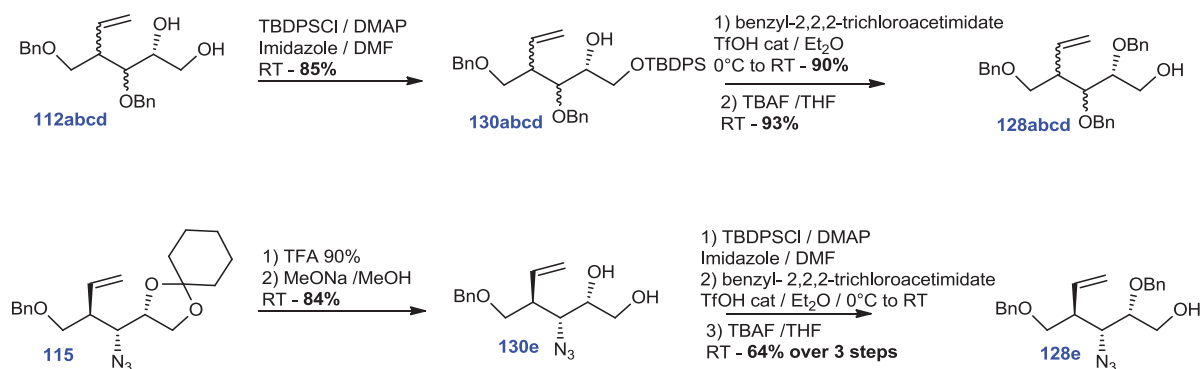


Schéma 65 : Chemin réactionnel final pour la libération de l'hydroxyle primaire des composés

Pour éviter le problème de protection de l'hydroxyle secondaire par un benzyle, nous choisissons d'effectuer celle-ci en milieu acide^[200]. En effet, cette protection est catalysée par de l'acide triflique et permet de protéger des hydroxyles possédant des fonctions fragiles en milieu basique ou des hydroxyles non accessibles facilement. Le réactif 2,2,2-trichloroacétimide de benzyle peut être formé en une seule étape à partir du trichloroacétonitrile et de l'alcool benzylique^[201]. Il est également possible de former le 2,2,2-trichloroacétimide de paraméthoxybenzyle et une grande diversité de groupement protecteur pour hydroxyle dans des conditions très douces. C'est une méthode couramment utilisée en synthèse totale pour protéger des hydroxyles difficilement accessibles^[202]. Dans notre cas, cela nous permet d'obtenir les alcools primaires des 3 autres diastéréoisomères manquant avec des rendements de 80% sur trois étapes. De plus, ce protocole est également applicable sur le dernier diastéréoisomère permettant de valider le chemin synthétique pour l'ensemble des 4 composés (Schéma 65).

Il est possible d'ajouter des groupements protecteurs orthogonaux aux benzyles présents en position 5' et sur l'amine. Le fait d'avoir par exemple des PMB en position 2' et 3' pourraient être un bon choix pour la suite et notamment lors des transformations fonctionnels du composé une fois le bicyclo[3,1,0]hexane formé. Pour conclure, il est nécessaire de mentionner que libérer la réactivité de l'hydroxyle primaire n'a pas été un processus évident. La généralisation sur l'ensemble des composés a été un avancement considérable dans la synthèse totale des précurseurs acycliques en réglant le second point épineux.

E. Oxydation de l'alcool primaire obtenu et conversion des acides carboxyliques en amide

E.I. Bibliographie

E.1.1. Méthode traditionnelle du PDC dans le DMF humide

L'une des méthodes de choix pour l'oxydation d'un alcool primaire en acide carboxylique en chimie organique de synthèse est souvent le pyridinium dichromate (PDC) dans le DMF humide. Il s'agit de conditions plutôt douces. Elles sont employées sur des substrats divers et variés. L'important est que le réactif n'est pas assez puissant pour agir sur une double liaison tel que pourrait le faire l'eau de javel ou l'ozone. De plus, la méthode est utilisée dans des synthèses totales de produit naturel telles que la (-)-Spongidepsin du groupe de Chandrasekhar, **131**→**132**^[203] et du groupe de Ghosh^[204], ou la synthèse de (+)-Amphidonolide K de Williams et coll., **135**→**136**^[205], et la synthèse de macrocycle dissymétrique, **133**→**134**^[206]. C'est un réactif correspondant parfaitement à l'oxydation de produits acycliques chiraux à fortes valeurs ajoutées, puisque le centre en α de l'alcool primaire n'est pas modifié lors de l'oxydation. La présence de l'eau joue un rôle lors de la seconde oxydation. Le PDC est compatible avec une multitude de fonction : alcène^[207] (**137**→**138**), alcyne^[208] (**139**→**140**), iodure vinylique. Les rendements présentés sont plutôt correctes, compris entre 60% et 80%, sans être extraordinaire (Schéma 66).

En effet, ceci traduit le fait qu'il est difficile de purifier les bruts réactionnels comprenant des sels de chrome. Il arrive que ces sels continuent à parasiter le produit issu d'une filtration sur Célite et d'une purification sur colonne. Ce résultat se traduit par un arrondissement des massifs RMN du produit purifié donnant un spectre de mauvaise qualité.

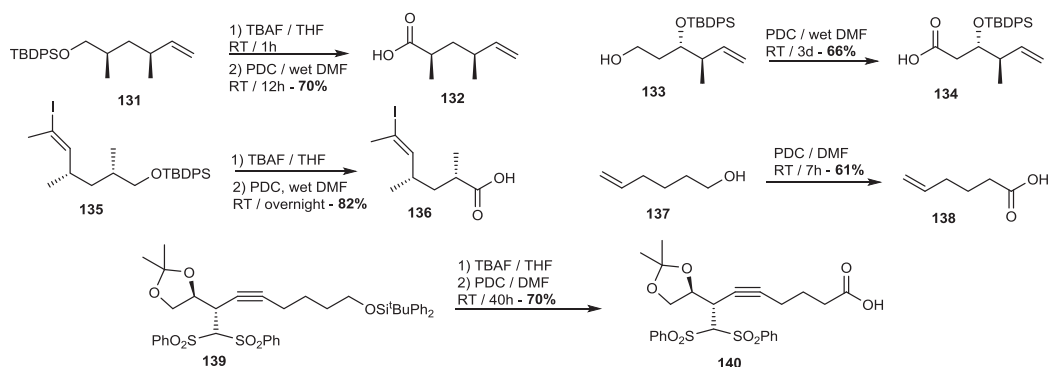


Schéma 66 : Oxydation d'alcool primaire à l'aide du PDC

E.1.2. Oxydation en deux temps dont la 2^{ème} est l'oxydation de Pinnick

La deuxième méthode couramment utilisée est une oxydation en deux étapes passant par un aldéhyde intermédiaire. L'alcool primaire est converti en aldéhyde à l'aide d'une réaction de Swern, de Dess-Martin ou à l'aide de PCC. Une fois le traitement effectué, l'aldéhyde est remis en réaction dans les conditions de Pinnick pour oxyder d'un degré supplémentaire afin d'obtenir l'acide carboxylique correspondant.

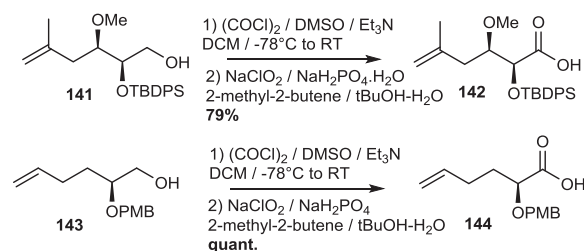


Schéma 67 : Oxydation d'alcool primaire à l'aide de la réaction de Swern et Pinnick

Le réactif oxydant est le chlorite de sodium (NaClO_2) et l'utilisation de 2-méthylbut-2-ène permet d'éviter la suroxydation du substrat par un oxydant plus fort formé en cours de réaction l'acide hypochloreux (HOCl) (Schéma 67). L'utilisation de ce scavenger permet l'application de la réaction sur une large gamme de produits tout en protégeant les doubles liaisons, **141**→**142**^[209], époxydes, cétones α,β insaturés^[210], ester^[211], halogénures. De plus, le centre en α du carbonyle n'est pas touché lors de la réaction lui donnant une grande utilité dans la recherche de synthèse totale asymétrique, **143**→**144**^[212]. Le seul défaut de cette réaction est qu'elle nécessite deux étapes distinctes et que les aldéhydes sont connus pour ne pas être des intermédiaires de synthèse très stables.

E.I.3. Oxydation à l'aide d'une combinaison BAIB et TEMPO en condition aqueuse

Il existe énormément de protocole d'oxydation utilisant comme agent catalytique le (2,2,6,6)-tetramethylpiperidin-1-yl)oxidanyl plus connu sous le nom de TEMPO. Plusieurs variantes existent avec l'eau de javel (NaOCl) ou avec un composé iodé hypervalent $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (BAIB)^[198a]. Utilisé dans les conditions de Widlanski, **148**→**149**^[213], ces protocoles d'oxydation sont très connus pour l'oxydation directe d'un alcool primaire en acide carboxylique en présence de 2,2 équivalents de BAIB et d'un excès d'eau distillée (Schéma 68). De plus, comme décrit dans les années 2000, il donne de très bonnes conversions sur l'hydroxyle 5' des nucléosides. En présence d'un 1,1 équivalent de BAIB, il est aussi possible de s'arrêter à l'état intermédiaire aldéhyde^[169]. Ce protocole est assez remarquable car il s'agit d'un des seuls se passant totalement en phase organique et sans aide de sels inorganiques. De plus, les produits secondaires de la réaction sont seulement l'acide acétique et l'iodobenzène^[214].

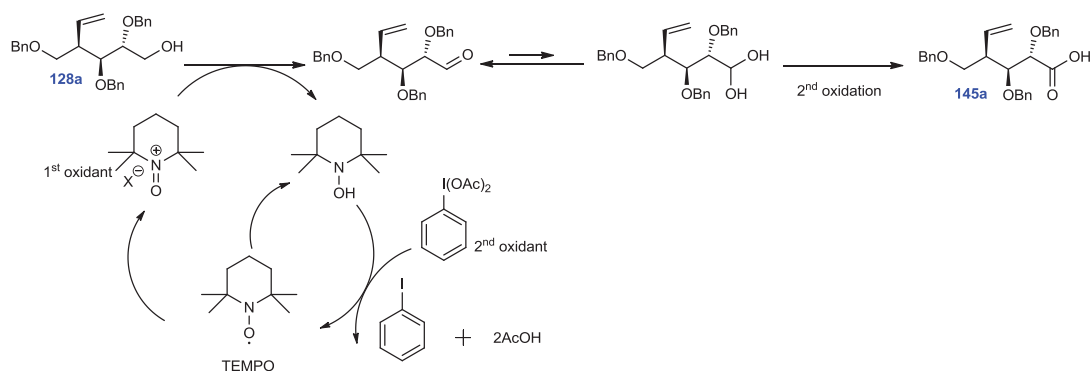


Schéma 68 : Mécanisme d'oxydation par le système BAIB/TEMPO

Dans le protocole d'oxydation (Schéma 68), BAIB n'oxyde pas directement le TEMPO sous sa forme radicalaire. En effet, la première étape est une dismutation du TEMPO catalysée par l'acide acétique en un sel oxoammonium primaire puis une hydroxylamine. C'est cette dernière qui est réoxydée par le BAIB en TEMPO. Selon la théorie, le premier équivalent d'acide acétique nécessaire à l'oxydation du TEMPO est formé par échange de ligand entre BAIB et l'alcool.

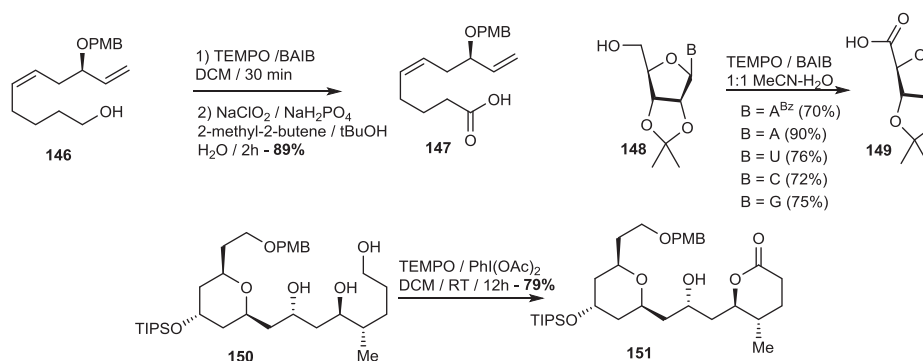


Schéma 69 : Oxydation par le tandem BAIB / TEMPO

Ce système d'oxydation montre un grand potentiel et montre un large spectre d'application en synthèse totale dans la mesure où il permet de faire en une seule étape une oxydation qui était fait auparavant en deux étapes, sans utiliser les moindres sels inorganiques (Schéma 69). De plus, la sélectivité est concentrée sur les hydroxyles primaires ainsi TEMPO / BAIB est-il un très bon réactif pour la conversion de 1,4-diols et 1,5-diols en lactones **150**→**151**^[215].

E.II. Oxydation de l'alcool primaire en acide carboxylique

E.II.1. Oxydation de l'alcool primaire à l'aide du PDC

Lorsque nous utilisons le PDC pour oxyder les composés, les résultats obtenus sont très mauvais. Dans la majorité des cas, le rendement est très mauvais ($\leq 60\%$), et les produits, isolés par colonne chromatographique, montrent des spectres RMN de mauvaise qualité. Ceci provient du fait que même après une filtration sur Célite et une colonne chromatographique, les produits isolés contiennent encore des sels de chrome. Ces sels présents en petite quantité perturbent le champ magnétique lors des RMN ayant pour résultat des massifs arrondis dont les multiplicités sont inexploitable (Figure 40).

Après quelques essais d'améliorations, nous en concluons que le traitement n'est pas adapté. Des sels de chrome perturbent le produit (supposé pur) obtenu. De plus, il est impossible de savoir réellement le rendement obtenu dans la mesure où ces sels ne se quantifient pas vraiment en RMN. Cette méthode est abandonnée et nous choisissons d'utiliser une autre stratégie parmi les deux théories d'oxydation douce développées ci-dessus.

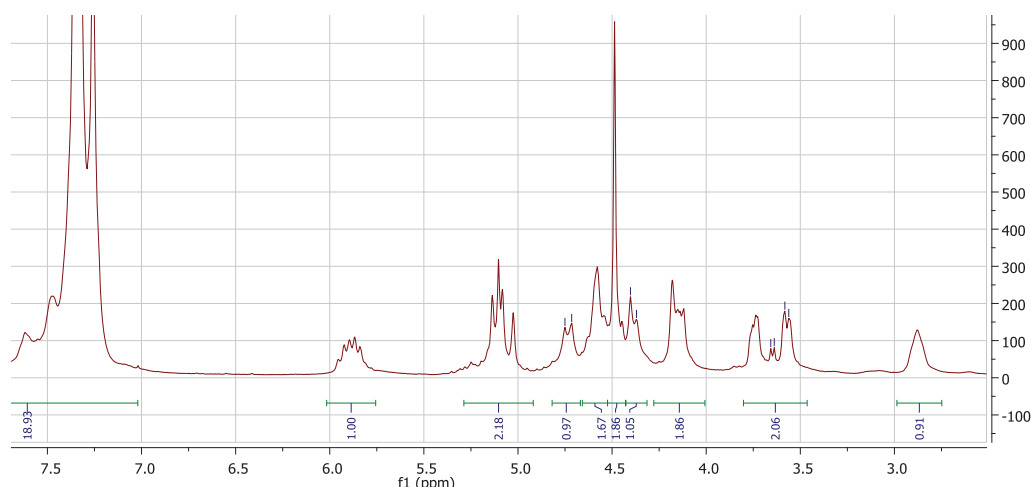


Figure 40 : Spectre RMN obtenu après une oxydation au PDC (série c)

E.II.2. Oxydation de l'alcool primaire à l'aide d'un mélange BAIB/TEMPO

Par conséquent, après les mauvais résultats obtenus avec le PDC, nous appliquons le protocole de Widlanski et *coll.* sur les 4 alcools primaires **128abcd** obtenus. La réaction est rapide (3 heures) dans un solvant aqueux avec un traitement très classique (hydrolyse acide + extraction + colonne chromatographique). Le rendement est systématiquement au dessus de 60% et les spectres RMN élégants, prouvant la pureté relative du produit final (Tableau 11).

Réactif	128a	128b	128c	128d	128e (N ₃)
Rendement	71%	64%	68%	62%	81%

Tableau 11 : Rendement des oxydations par BAIB / TEMPO en fonction du composé

La différence entre les deux spectres RMN est frappante puisque dans seulement un des deux cas la multiplicité est exploitable (Figure 39 et 40). Cette différence confirme qu'à l'état purifié l'acide carboxylique à l'aide du PDC est toujours fortement complexé avec des sels de chrome. Nous n'avons pas effectué le protocole en deux étapes passant par des réactions de Swern et de Pinnick. Il pourrait être intéressant de regarder si le rendement obtenu à l'aide de cette méthode est meilleur ou moins bon que celui du protocole de Widlanski.

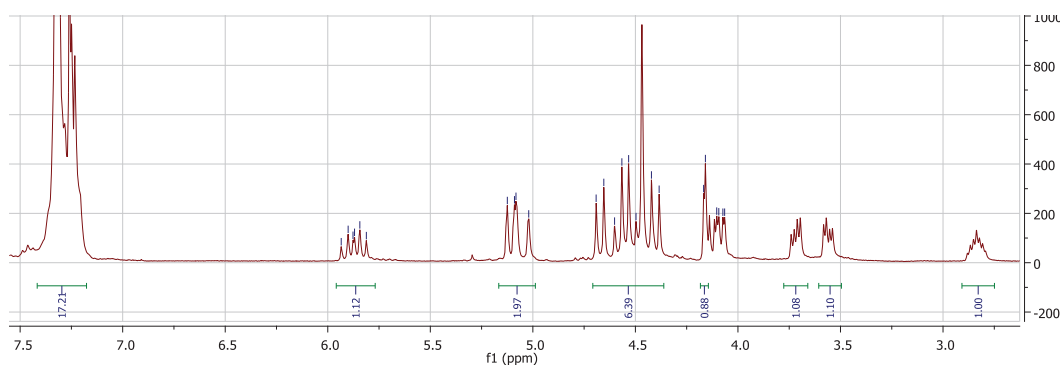


Figure 41 : RMN ¹H de l'acide carboxylique (série c)

E.III. Formation de l'amide tertiaire dibenzylé à partir de l'acide carboxylique

Une fois l'acide carboxylique isolé et caractérisé, le convertir en amide tertiaire dibenzylé n'a pas été le point le plus compliqué de la synthèse. En effet, la conversion d'un acide carboxylique en son amide correspondante est connue depuis bien des décennies. Il existe bien des espèces différentes utilisées pour former l'ester actif de l'acide carboxylique (HATU/HBTU en présence de la base de Hunig, HOBt en présence d'EDCI) en phase liquide. L'utilisation de ces espèces est primordiale pour accélérer la réaction transformant l'acide en ester actif et aussi pour éviter l'épimérisation des centres asymétriques des peptides ou des substrats chiraux.

Dans la chimie organique classique, le protocole mis en œuvre pour former l'amide à partir de l'acide carboxylique utilise généralement le HOBt en combinaison avec un carbodiimide (DCC, EDCI, DIC). Le fait d'utiliser une amine secondaire, pas très nucléophile fait un peu baisser le

rendement. Pour garder de bonne conversion, il est important d'utiliser une amine pure à 99% et un EDCI dont le flacon a été fraîchement ouvert (Tableau 12).

Composés	147a	147b	147c	147d	147e (N ₃)
Rendement	91%	81%	75%	71%	52%

Tableau 12 : Conversion de l'acide carboxylique en amide tertiaire dibenzylé

F. Tableau récapitulatif des 5 amides diastéréoisomères synthétisés et rendement global

Nous pouvons faire un tableau récapitulatif pour l'ensemble des précurseurs de type amide tertiaire dibenzylé synthétisé avec le rendement global de la synthèse sur 10 ou 12 étapes selon les composés. Il est possible également de citer les rendements à partir de **73ab** car la confection de **73** est clairement la clé et le paramètre limitant de la synthèse. Malgré les 4 stratégies essayées, nous n'avons toujours pas trouvé une synthèse appropriée des composés **73**. Le rendement est plus grand pour la série **a** car les réactions ont été lancées en grande quantité sur l'échelle du gramme ce qui permet de minimiser les pertes de matières dues au traitement/colonne/solvant (DMF) et avoir des notions plus précises des rendements subsidiaires (Schéma 70).

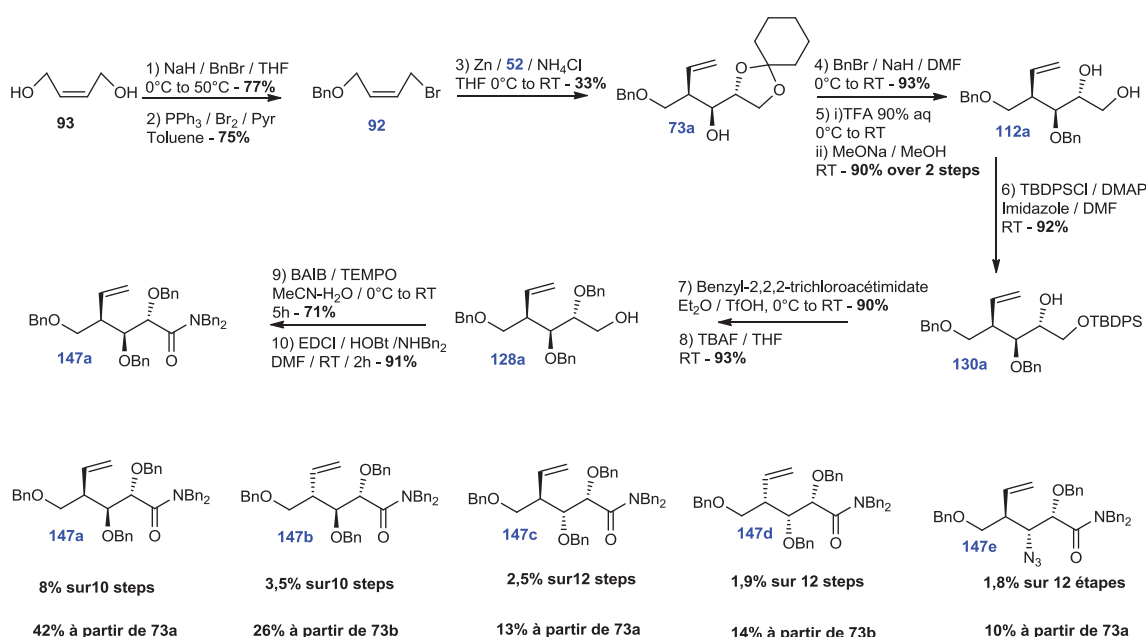


Schéma 70 : Bilan de la synthèse totale des précurseurs de Kulinkovich en série amide tertiaire dibenzylé

G. Méthode pour obtenir les cyanohydrines ciblées

G.I. Analyse rétro-synthétique pour la formation de cyanohydrines à hautes valeurs ajoutées

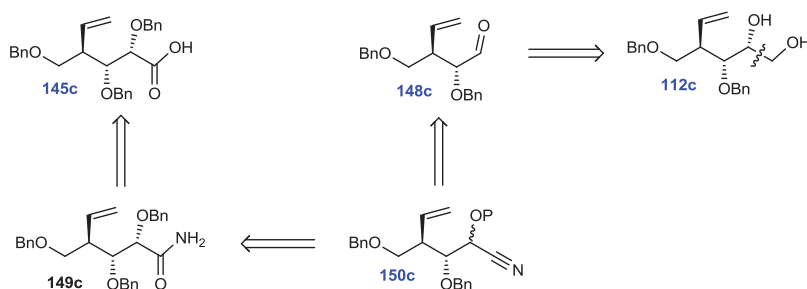


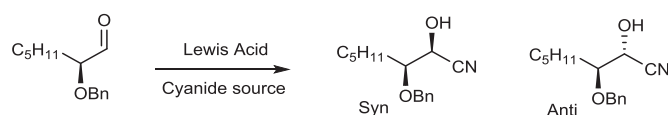
Schéma 71 : Rétro-synthèse envisagée pour la cyanohydrine

Après avoir mis au point des synthèses efficaces de différents amides tertiaires dibenzylés, nous nous sommes concentrés sur la synthèse de cyanohydrines. En effet, le but de cette partie est l'obtention de cyanohydrines à partir d'intermédiaires de la synthèse précédentes. Deux pistes intéressantes sont à considérer : la première que la cyanohydrine pourrait être formée par addition de cyanure sur l'aldéhyde **148** lui-même provenant du diol-1,2 **112** déjà isolé ci-dessus (Schéma 71). La deuxième est une déshydratation d'un amide R-NH₂ libre **149** provenant de l'acide carboxylique **145**.

A partir de l'acide carboxylique, la stéréochimie est préservée et l'ensemble des trois centres asymétriques sont formés et connus. Lorsque nous effectuons l'ajout de cyanure sur l'aldéhyde, d'un point de vu synthétique, deux composés peuvent se former le composé (Syn/anti). Il est possible de fortement favoriser l'un des deux en passant par un état intermédiaire de Felkin chélatant à l'aide d'acide de Lewis.

G.II. A partir d'addition de cyanure sur un aldéhyde

Les cyanohydrines sont des intermédiaires synthétiques efficaces pour la confection d'une variété de composé. La formation énantiosélective de cyanohydrines à partir d'aldéhydes achiraux a été très étudiée par la communauté chimique. Depuis une quinzaine d'année, les chimistes s'intéressent à l'obtention de très bonne diastéréosélectivité à partir d'aldéhydes chiraux. Afin de mieux la contrôler, les chimistes se sont penchés sur l'utilisation d'acide de Lewis pour complexer l'aldéhyde. L'ajout de TMSCN sur un aldéhyde est souvent accompagné de l'utilisation d'un complexe. Son rôle est la complexation à la fois du carbonyle et d'une autre fonction en α du carbonyle (comme un hydroxyle protégé) permettant le passage par un état intermédiaire de Felkin-Cram (état intermédiaire de Felkin chélatant) augmentant grandement la stéréosélectivité.



entrée	Lewis Acid (éq)	CN ⁻ source (éq)	Température (time(h))	% yield (Syn/anti)
1		TMSCN (1,1 eq)	-78°C (1)	50 (1,5/1)
2	TiCl ₄ (1 eq)	TMSCN (1,1 eq)	-78°C (4)	70 (4/1)
3	TiCl ₄ (1 eq)	TMSCN (1,1 eq)	-78°C (4)	40 (6/1)
4	SnCl ₄ (1 eq)	Et ₄ NCN (1,1 eq)	-78°C (2)	75 (6/1)
5	MgBr ₂ .OEt ₂ (1 eq)	TMSCN (1,1 eq)	0°C (1)	85 (6/1)
6	MgBr ₂ .OEt ₂ (1 eq)	Et ₄ NCN (1,1 eq)	-78°C (1)	95 (3/1)
7	MgBr₂.OEt₂ (2,5 eq)	TMSCN (1,1 eq)	0°C (1)	95 (9/1)
8	MgBr₂.OEt₂ (5 eq)	TMSCN (1,2 eq)	0°C (1)	85 (9/1)

Tableau 13 : Diastéréosélectivité de l'hydrocyanation en présence d'acide de Lewis

Dans l'intégralité des cas ci-dessus, l'utilisation d'un complexe permet d'obtenir une diastéréosélectivité « syn » majoritaire. Dans un souci d'amélioration de la diastéréosélectivité, la congrégation chimique a exploré une grande variété d'acide de Lewis différent : Eu(fod)₃^[216], SnCl₄, ZnI₂^[217], TiCl₄^[218] et MgBr₂.OEt₂^[219]. Ward et *coll.* étudient la diastéréosélectivité des produits obtenus en fonction de l'acide de Lewis et des conditions opératoires usuelles. Il montre ainsi que sur un substrat possédant un benzyloxy en position α, la meilleure, « syn » sélectivité, est obtenue pour une réaction en présence de MgBr₂.OEt₂ (5éq), TMSCN (1,1éq), dans une réaction maintenue à -78°C pendant 1heure. Quelques années plus tard, Oriyama et *coll.* développent une nouvelle approche permettant la formation de cyanohydrines à l'aide d'un acide de Lewis de FeCl₃^[220] suivie l'année suivante d'une méthode permettant l'addition du cyanure et la protection one-pot de l'hydroxyle de la cyanohydrine à l'aide de Fe(OTf)₃^[221]. Le seul point faible des publications d'Oriyama est que l'application de ces protocoles se fait sur des aldéhydes achiraux ne donnant aucune information sur la sélectivité syn/anti de ces mécanismes.

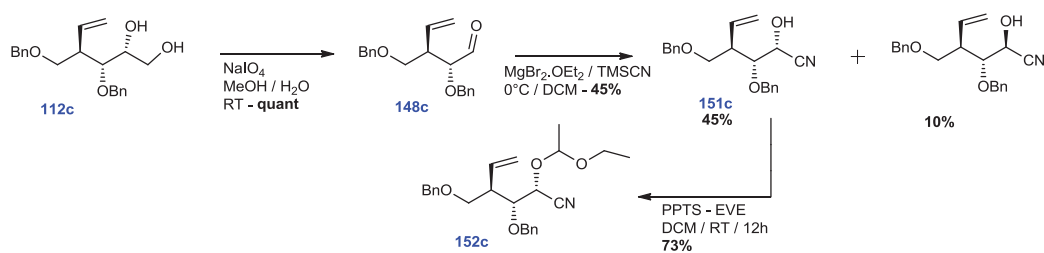


Schéma 72 : Formation de la cyanohydrine par ajout de TMSCN sur un aldéhyde

Après avoir coupé le diol-1,2 quantitativement en condition oxydante, nous obtenons un produit assez proche de ceux qui sont décrits dans ces publications. Nous choisissons alors de soumettre l'aldéhyde chiral obtenu aux protocoles one-pot d'Oriyama pour regarder si la réaction donne un ou plusieurs produits. Malheureusement aucun résultat n'est obtenu ce qui nous oriente vers la méthode utilisée par le groupe de Ward et développée ci-dessus (Schéma 72). A -78°C , la conversion est très faible l'essentiel du réactif est toujours présent en fin de réaction. Pour éviter cela, la température est montée à 0°C et une sélectivité de 5/1 (syn/anti) est obtenue. La réaction ne semble pas très favorable et augmenter le temps de réaction ne fait pas disparaître pour autant le réactif. Après séparation des produits, l'hydroxyle de la cyanohydrine « syn » est protégé à l'aide d'un éthylvinyl éther en milieu acide. Peut-être aurait-il été possible de mettre un benzyle en milieu acide pour former un groupement protecteur plus stable ?

G.III. A partir de la déshydratation d'un amide $R-C(O)-NH_2$

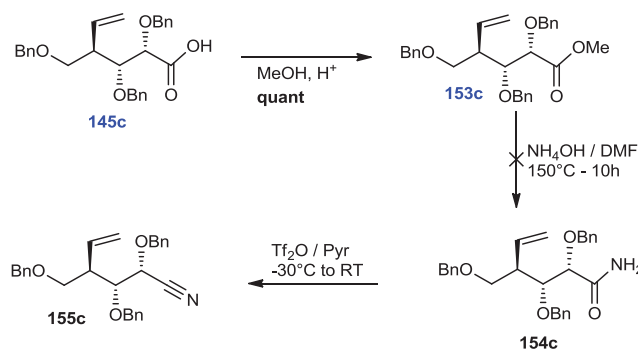


Schéma 73 : Transformation fonctionnelle de l'acide carboxylique en nitrile

La deuxième méthodologie passe par une transformation fonctionnelle d'acide carboxylique en amide primaire. Afin de ne pas avoir besoin d'utiliser de l'ammoniac gazeux, il a été nécessaire d'augmenter l'électrophilie de l'acide carboxylique par conversion en ester méthylique^[222]. Après plusieurs essais de transformation en amide primaire à l'aide de l'ammoniaque aqueux dans le DMF à haute température, nous remarquons aucune conversion et seulement un retour à l'acide carboxylique est observé (Schéma 73).

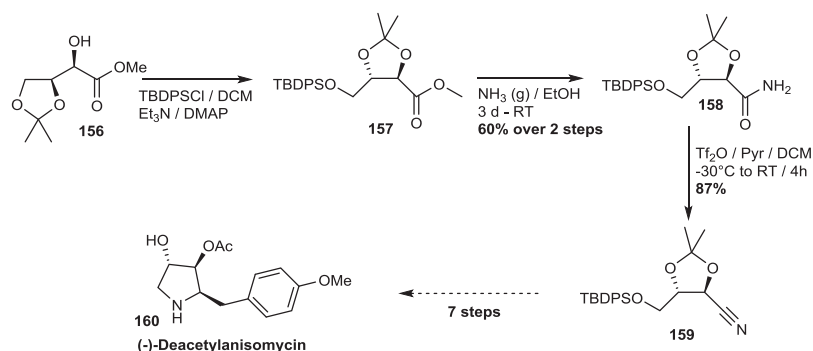


Schéma 74 : Synthèse totale de la (-)-Déacétylanisomycin

Par manque de temps, nous n'avons pas pu explorer une nouvelle méthodologie mais il est évident que le meilleur moyen d'obtenir l'amide serait de faire buller de l'ammoniac gazeux dans une solution de l'ester méthylique ou du chlorure d'acide^[223] utilisé dans la synthèse totale de la (-)-Déacétylanisomycin (Schéma 74). Cette approche permet de garder la stéréochimie introduite à l'aide du chiral pool de départ et pourrait donner naissance à 4 cyanohydrines à stéréochimie contrôlée. En partant de l'énantiomère du (*R*)-2,3-cyclohexylidène-D-glycéraldéhyde, les 4 dernières sont également accessibles.

G.IV. Migration de cyclohexylidène

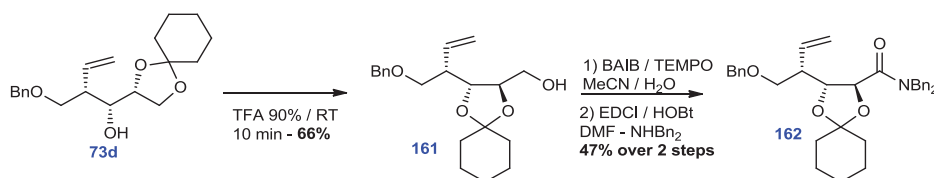


Schéma 75 : Formation d'un nouveau type de précurseur pour la cyclisation en bicyclo[3,1,0]hexane

Après avoir constaté la migration de l'isopropylidène du groupe de Larchevêque (**156**→**157**), nous sommes demandés s'il était possible d'envisager la même migration sur nos composés possédant un cyclohexylidène en position 1 et 2^[223]. Nous avons soumis le composé **73d** à des conditions très acides pendant une courte durée. Le rendement en produit attendu est très bon proche de 66% et l'alcool primaire obtenu est converti directement en amide tertiaire dibenzylé. Cette migration est remarquable puisqu'elle permet de libérer l'hydroxyle primaire directement. Par contre, elle semble possible uniquement lorsque les hydroxyles en position 2' et 3' sont de stéréochimie « syn » (Echec pour **73a**). Nous obtenons par ce biais un nouveau type de précurseurs pour la cyclisation. La conformation contrainte de la molécule **162** ne devrait pas lui donner un fort potentiel de cyclisation (Schéma 75).

Chapître 3 : Confection du bicyclo[3,1,0]hexane en une seule étape à l'aide d'une étape de Kulinkovich – De Meijere à partir des amides synthétisés

A. Historique de la réaction de Kulinkovich

A.I. *Présentation de la réaction*

La réaction de Kulinkovich fournit un moyen efficace pour accéder à des cyclopropanols, puis vers un large spectre de composés fonctionnalisés saturés ou insaturés. Elle est utilisée, de plus en plus, pour la synthèse de produits naturels. Cette réaction plutôt récente a été découverte par le groupe de Kulinkovich dans les années 90^[224], lorsqu'ils arrivent à convertir un ester méthylique en cyclopropanol dans de très bons rendements et à basse température (-78°C) en présence de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ et d'un excès de bromure d'éthyle magnésium. Très rapidement, Kulinkovich et *coll.* s'aperçoivent que cette réaction peut avoir lieu à 0°C et en présence d'une quantité catalytique de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ tout en préservant de très bons rendements^[225]. Elle trouve un essor important dans la mesure où il existe peu de méthodes permettant l'obtention de cyclopropanols en une étape :

- La réaction de Simmons – Smith, qui permet l'introduction d'un carbène dans une double liaison énolique ;
- Les cyclopropanols peuvent aussi être synthétisés en utilisant la combinaison d'un alcène avec un carbène hydroxy-substitué dans une réaction de type Fisher – Carbène ;
- A partir de métathèse cyclisante d'homoénolates.

A.II. *Mécanisme de formation des cyclopropanols*

Dans le mécanisme de la réaction, le $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ commence par réagir avec deux équivalents de Grignard de manière à former le complexe $\text{TiEt}_2(\text{OiPr})_2$, puis un diéthyl-diisopropoxy-titanacyclopropane instable **A** par β -élimination (Schéma 76). Ce titanacyclopropane est capable de réaliser une insertion 1,2 dans le groupement carbonyle de l'ester pour donner un oxatitanacyclopentane **B**. Cet intermédiaire se réarrange en cétone β -métallée **C** par élimination d'un groupement alcoolate. Le composé **C** subit une insertion 1,2 intramoléculaire (ou addition nucléophile intramoléculaire assistée par un acide de Lewis) provoquant une contraction de cycle faisant apparaître le cyclopropanol résiduel **D**. Il s'agit de l'étape cinétiquement déterminante. Le complexe **D** est un tétraalcoolate de titane qui peut jouer le rôle du $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ de départ et donc réagir avec 2 équivalents

d'organomagnésien pour générer une nouvelle fois un diéthoxytitanacyclopropane, entretenant le cycle catalytique.

Une fois l'hydrolyse acide effectuée, il est possible d'isoler des cyclopropanols dans de très bons rendements. L'utilisation de magnésiens plus substitués mène à des cyclopropanols pouvant être 1,2-disubstitués présentant des « cis stéréochimies » préférentielles^[226]. En conclusion, nous pouvons dire que cette réaction permet la création de liaison C-C à partir d'un ester. Les carbones introduits proviennent du magnésien utilisé.

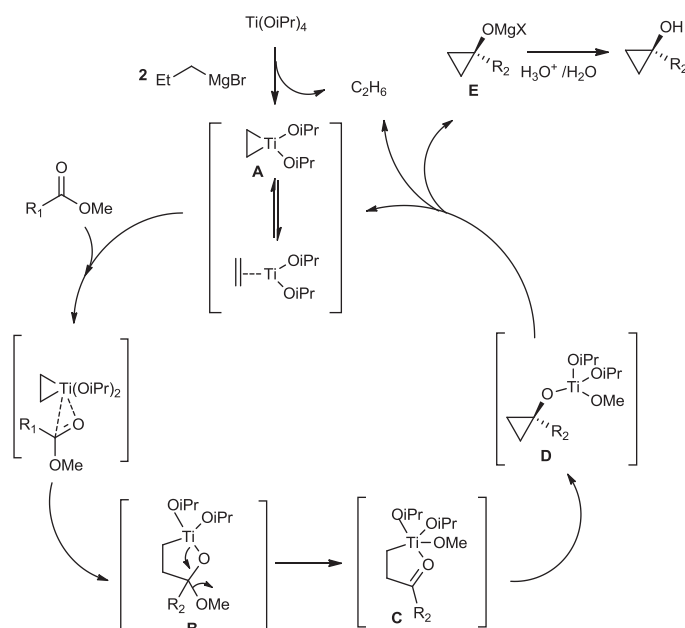


Schéma 76 : Mécanisme de Kulinkovich menant à des cyclopropanols substitués

A.III. Exemple de formation de cyclopropanols pour la synthèse totale de produits naturels

La réaction de Kulinkovich permet l'introduction de carbone ainsi que la création de liaison C-C ce qui est souvent un des objectifs majeurs des chimistes. De plus, l'ouverture du cyclopropanol résulte en la création d'une multitude de fonctionnalités différentes. La réaction est compatible avec des fonctions halogénées, des hydroxyles protégés, et ne semble pas trop souffrir de l'encombrement.

Elle a été utilisée dans un grand nombre de synthèse totale de petites et grandes molécules naturelles depuis 1996. En effet, plusieurs groupes de recherche (notamment celui de Kulinkovich) s'en servent pour ajouter des carbones, créer des liaisons carbone-carbone et avoir un chemin tracé vers des fonctionnalités réactives telles qu'une cétone α,β -insaturée **2**→**3** (Schéma 77)^[227]. Il est également possible de convertir l'alcool en mésylate pour former par ouverture un bromure allylique **11**→**12** à l'aide de $MgBr_2$ ou même d'ouvrir directement le cyclopropanol^[228] avec du N-bromosuccinimide **6**→**7**^[229]. Ainsi, a-t-il été prouvé que la réaction de Kulinkovich peut être largement utilisée en synthèse totale : synthèse totale de la dihydroxyvitamine D_3 ^[230], vasopressine V_2 ^[231], α -

conhydrine^[232], diprionol^[233], (+)-disparlure^[234], et bien d'autres. En effet, une revue rédigée par Bramble et *coll.* relate les principales hydroxycyclopropanation pour la confection de produits naturels^[235] montrant à quel point cette méthode est efficace et applicable sur une très large gamme de substrats.

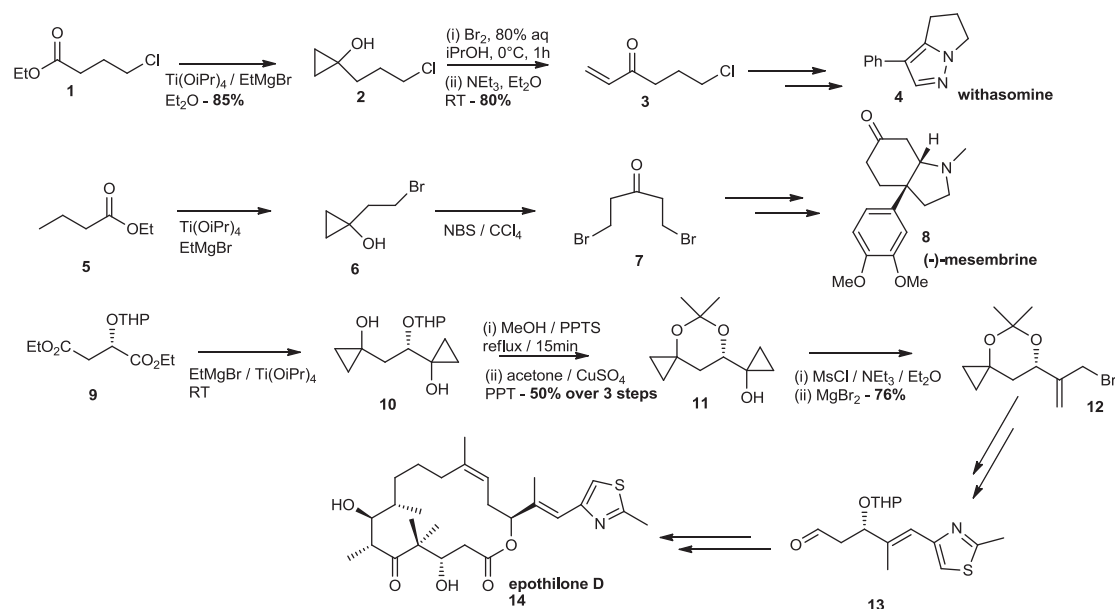


Schéma 77 : Fonctionnalités obtenues à l'aide d'une réaction de Kulinkovich classique

La réactivité du catalyseur de titane est complexe en présence d'un substrat contenant une double liaison. Le titane a tendance à se coordonner préférentiellement (dans sa forme réactive) à la double liaison plutôt qu'au grignard ce qui donne la possibilité de former le cyclopropanol entre deux molécules à fortes valeurs ajoutées. De plus, le magnésien peut également porter des groupements carbonés offrant encore plus d'options. Ces deux observations vont donner encore plus de possibilités aux chimistes et notamment celle de pouvoir adapter la réaction à des cyclisations intramoléculaires que nous étudierons plus attentivement.

A.IV. Propriétés de la réaction de Kulinkovich

A.IV.1. Exemple de formation de cyclopropanols substitués par variation du magnésien

Comme mentionné précédemment, il est possible de former des cyclopropanols substitués possédant des chaînes latérales (Schéma 78). Dès les années 94, le groupe de Corey développe une hydroxycyclopropanation (**15**→**16**) utilisant un catalyseur de titane chiral (le TADDOL) permettant l'obtention d'excès énantiomérique assez exceptionnel (jusqu'à 78%)^[236].

Cette méthodologie, adaptée notamment pour obtenir la majorité des isomères de la brevicomine, représente un des seuls exemples de cyclopropanation en synthèse totale avec des magnésiens substitués autres que EtMgBr ou CyMgBr. Il s'agit d'une augmentation considérable de la portée de la réaction et des cibles cyclopropanoliques possibles (pas seulement les cyclopropanols présentant 2*CH₂ dans le cycle peuvent être synthétisées (Schéma 78)). De plus, des esters très simples tels qu'AcOEt peuvent être employés, et convertient en cyclopropanols.

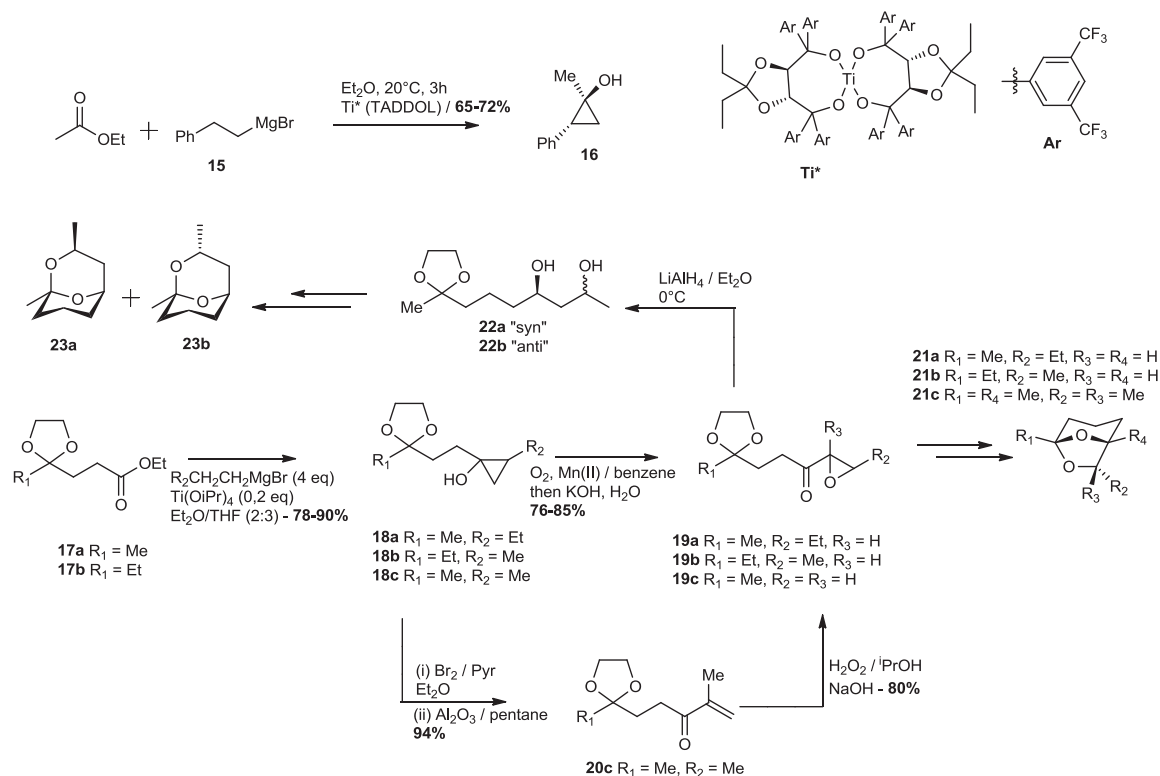
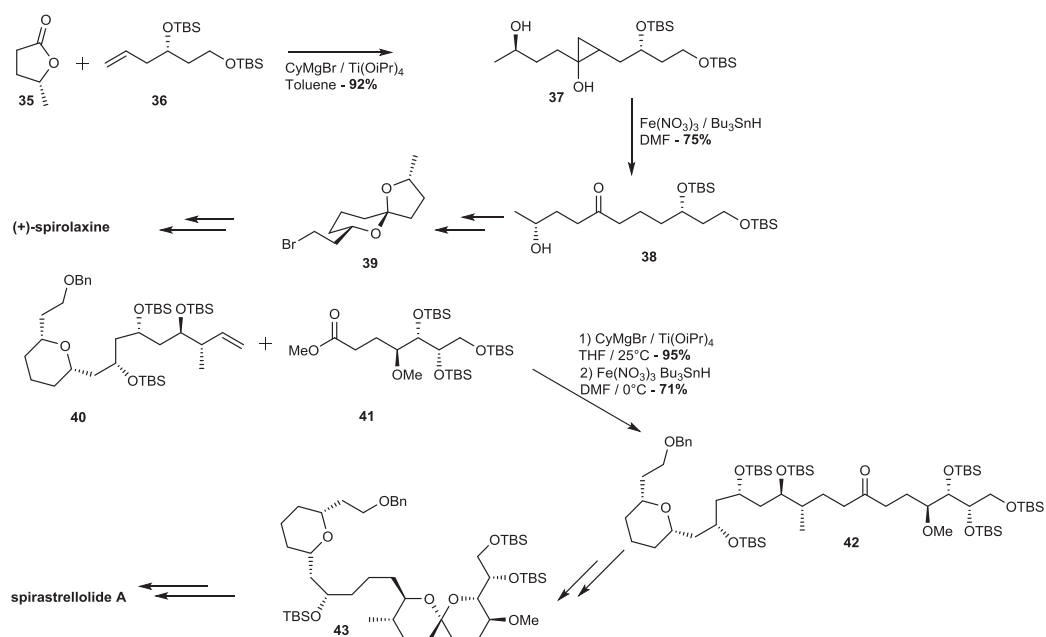


Schéma 78 : Insertion de magnésien lors de la synthèse totale de brevicomine

Lors de l'étude du mécanisme, Kulinkovich et *coll.* ont mis en évidence le passage par un titanacyclopropane. Le groupe de Kulinkovich s'est alors demandé si le catalyseur de titane était capable de former cet intermédiaire «titanacyclopropane» sur un substrat alcénique, préférentiellement par rapport aux magnésiens utilisés. Par conséquent, les chercheurs se sont tounés

[illegible]

Par réaction successive de Kulinkovich, de grandes chaînes carbonées peuvent être formées (**24**→**27**, **28**→**30**) permettant la synthèse totale de phéromone telle que la stigmolone **32**→**34**^[239] ou le composé **30** (3,11-diméthylnonacosan-2-one)^[240]. Cette réaction est également utilisée dans des synthèses totales plus complexes telle que (+)-spiroloxine^[241] et spirastrellolide A^[242]. Il s'agit également d'un moyen performant de relier plusieurs longs fragments de molécules ensemble (**35-36**→**37**, **40-41**→**42**) au même titre que peut l'être une réaction de Wittig-Horner, une métathèse cyclisante ou même un couplage pallado-catalysé (Schéma 80).



137

La diversité de substrats et l'application très simple de cette réaction la rend incontournable pour la fabrication et l'ouverture de cyclopropanols. Il s'agit d'un outil performant pour la création de liaison à partir du carbonyle d'ester en tout genre.

A.IV.3. Kulinkovich sur des amides tertiaires et sur des nitriles

A.IV.3.1. Motif cyclopropylamine

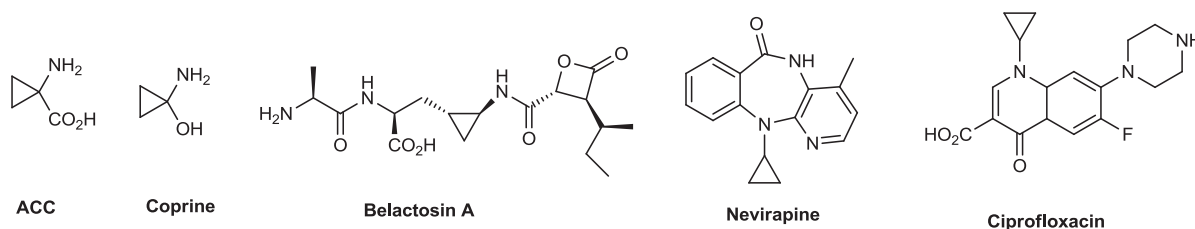


Figure 42 : Exemple de molécules connues contenant le motif cyclopropylamine

Le motif cyclopropylamine est un substituant clé d'une large variété de produits naturels ou non présentant de très bonnes activités biologiques. Parmi, ces composés l'ACC est présent dans chaque plante de la planète comme précurseur de l'hormone responsable de la floraison, la maturation des fruits, la pousse des feuilles et de bien d'autres processus physiologiques^[243]. La belactosine A présente d'extraordinaires activités inhibitrices du protéasome, alors que la diazepine Nevirapine est un médicament pour lutter contre le virus du sida, et la ciprofloxacine un important anti-infectieux commercialisé. Il existe peu de méthodes efficaces pour mettre en place le résidu cyclopropylamine dont la principale a été étudiée par Vilsmeier et *coll.*, donnant accès à des cyclopropylamines bicycliques à partir de 3-chloro-2-dialkylaminocycloalcène^[244]. A la suite de ces études, les motifs cyclopropylamines sont atteints par des stratégies spécifiques dépendant fortement des cibles visées (Figure 42). Il s'agit la plupart du temps de synthèse au cas par cas comme dans la synthèse de la Coprine^[245].

Aucune généralisation de méthode n'existe jusqu'à ce que la réaction de Kulinkovich sur les esters ne soit publiée. Dès 1996, le groupe de De Meijere applique le même processus avec succès sur des amides tertiaires formant des cyclopropylamines dans de très bons rendements et sur une gamme de substrats très large. Il s'agit de la meilleure stratégie pour la formation des cyclopropylamines à ce jour et son utilité a été prouvée dans un grand nombre d'applications^[246].

A.IV.3.2. Réaction de Kulinkovich – De Meijere

A.IV.3.2.a. Mécanisme et application de la réaction à des substrats simples

En effet, lorsque 2,1 eq de EtMgBr et 0,2 eq de Ti(OiPr)₄ sont ajoutés au diméthylacétamide, il est possible de former le 1-diméthylamino-1-méthylcyclopropane avec un rendement inférieur à 30%. Lorsque le catalyseur de titane est utilisé à 1 eq, le rendement augmente significativement (Schéma 81). Par conséquent, le titane ne semble pas être régénéré lors de la réaction forçant l'opérateur à l'utiliser en condition stœchiométrique.

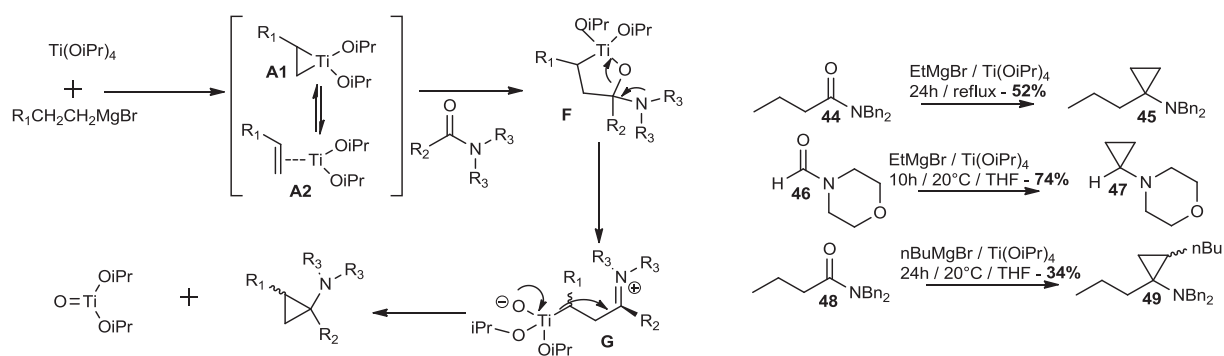


Schéma 81 : Mécanisme de formation des cyclopropylamines

Comme pour les esters, la première étape est la formation du titanacyclopropane **A** par β -élimination d'un intermédiaire dialkyloxodi(propan-2-olato)titanium formé par deux équivalents de magnésiens. Là également, la coordination de l'amide carboxylique et du complexe métallique est suivie d'une insertion 1,2 du groupe carbonyle dans la liaison carbone-titane la moins substituée, ce qui permet la formation d'un oxatitanacyclopentane **F**. Cet intermédiaire se fragmente ensuite, bien aidé par le doublet non liant de l'azote conduisant à la formation du zwitterion **G**. Pour finir, la forte oxophilie du titane pousse l'attaque nucléophile de la dernière liaison C-Ti vers la fonction iminium provoquant la fermeture de la cyclopropylamine et la formation d'une liaison C-C intramoléculaire^[247]. Les faibles diastéréosélectivités observées s'expliquent en partie par la nature acyclique du complexe **G** et les faibles différences d'énergie entre les différents conformères (**48**→**49**).

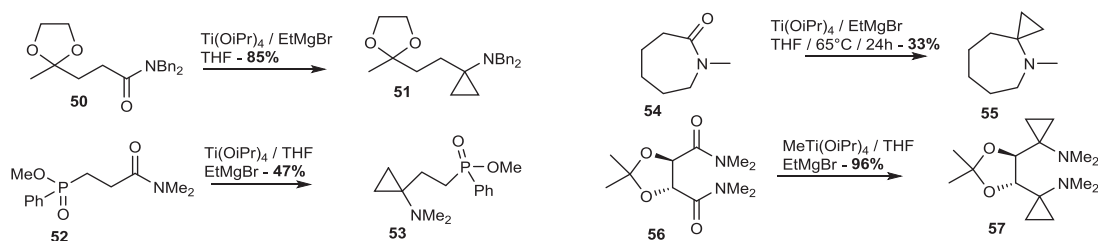


Schéma 82 : Réaction de Kulinkovich - De Meijere sur des substrats améliorés

Cette réaction est appliquée sur une grande variété de composés (amide/magnésien) faisant objet de plusieurs publications et montrant sa compatibilité avec des hydroxyles protégés (**56**→**57**), des cétones protégées (**50**→**51**), des halogènes et même des esters phosphiniques sur l'amide (**52**→**53**) (Schéma 82). Elle est compatible également avec des alcènes, des hydroxyles protégés, au sein du magnésien^[248].

Ainsi, est-il possible de transformer le carbonyle de l'amide en une cyclopropylamine. Le titane ne peut donc pas être employé en condition catalytique car il n'est pas régénéré durant la réaction. En effet, le diisopropyloxytitane issu de la réaction ne peut agir avec autant d'efficacité que le $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$. Il est possible d'ajouter ClSiMe_3 pour reconverter l'oxyde de titane en espèce $\text{Ti}(\text{IV})$ plus soluble, offrant, par conséquent, à la réaction un nombre plus important de cycles catalytiques^[249]. Suite à cette découverte, il a été possible de former des cyclopropylamines chirales à l'aide de catalyseur de titane énantiomériquement pur (**N,N**-dibenzylformamide→**59-62**). La diastéréochimie est plutôt « trans » lorsqu'elle n'est pas contrôlée par un complexe de titane chiral. Le développement de réactions de Kulinkovich – De Meijere catalytiques et asymétriques représentent toujours un enjeu majeur (Schéma 83).

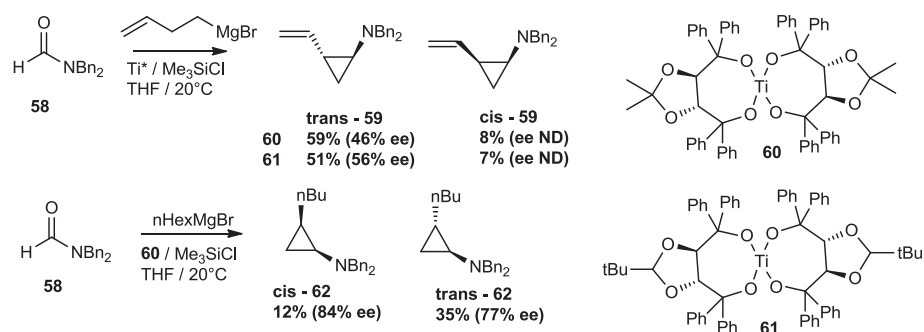


Schéma 83 : Réaction énantiosélective de Kulinkovich - De Meijere

A.IV.3.2.b. Réaction de Kulinkovich – De Meijere sur des substrats oléfiniques

Il a été montré que parallèlement à la réaction avec les esters, le même échange de ligand est également possible avec les oléfines^[250]. Dans ce cas, l'équilibre de la réaction d'échange de ligands est déplacé vers la formation du titanacyclopropane le plus substitué en raison de la volatilité de l'éthylène notamment. Cette remarque observée implique deux conclusions très intéressantes :

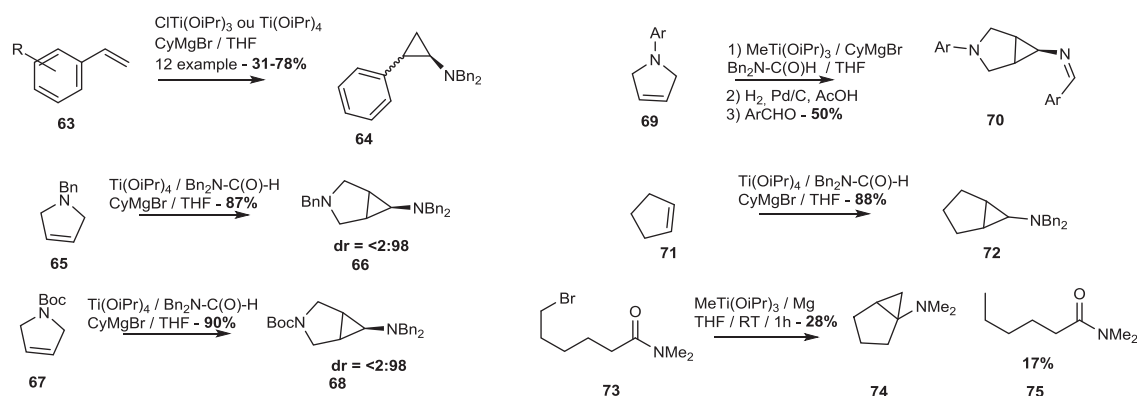


Schéma 84 : Conception de bicyclo[3,1,0]hexane par réaction de Kulinkovich – De Meijere

- Le cyclopropane se forme préférentiellement à partir d'un alcène plutôt qu'en utilisant les carbones des magnésiens^[249]. Cette découverte permet d'accéder à des cyclopropanols ou cyclopropylamines davantage fonctionnalisés ;
- Il est possible de former des bicyclo[3,1,0]hexane dans lesquelles l'amine se retrouve sur le carbone cyclopropanique à partir de processus bimoléculaires (65-67-69→66-68-70). Il s'agit de structures en temps normal difficile à obtenir ;
- Application de la réaction possible en intramoléculaire. En effet, le Kulinkovich intramoléculaire mettant en réaction un halogène (transformé in-situ en magnésien) et la fonctionnalité amide tertiaire n'est pas viable 73→74 (Schéma 84). Il est nécessaire d'avoir au moins deux équivalents de magnésiens pour un équivalent d'amide (baisse de rendement de 50% minimum). En utilisant l'échange de ligand du catalyseur de titane avec les oléfines, il est possible de mettre au point une réaction de Kulinkovich – De Meijere intramoléculaire^[251].

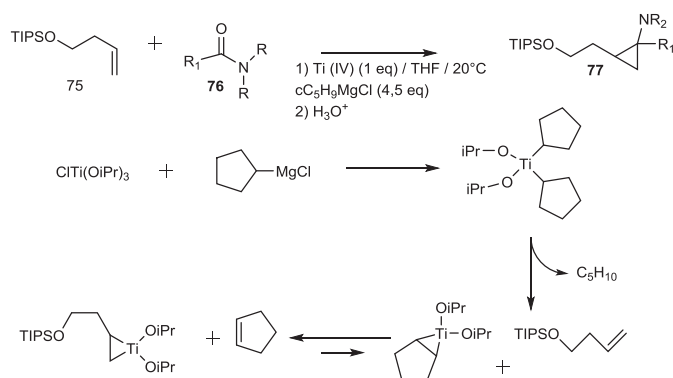


Schéma 85 : Mécanisme d'échange de ligand

Dans notre cas où l'objectif est de créer des **bicyclo[3,1,0]hexane à amines exocycliques (71→72)**, nous nous rendons compte que la réaction intramoléculaire entre la double liaison et la fonction amine tertiaire semble être une très bonne stratégie. En effet, le groupe de Cha a montré que les cyclopropylamines provenant d'un couplage alcène-amide peuvent être obtenues en ajoutant

lentement du cyclopentylmagnésium à une solution composée d'amide (1 eq), d'oléfine (1,5 eq) et de titane (IV) dans le THF^[252] comme pour **75**→**77** (Schéma 85).

A.IV.3.3. Réaction de Kulinkovich dans les conditions de Bertus – Szymoniak

Dans les années 2000, apparaît une nouvelle méthode spécifique pour former des cyclopropylamines toujours sur la réaction de Kulinkovich. En effet, le groupe de Szymoniak à Reims décrit la formation de cyclopropylamines R-NH₂ libre à partir de nitrile. Le catalyseur utilisé en condition stoechiométrique est toujours du Ti(OiPr)₄ en combinaison avec un acide de Lewis TiCl₄, ou BF₃.OEt₂. En 2003, De Meijere et *coll.* publient des conditions similaires pour la cyclopropanation de benzonitrile (MeTi(OiPr)₃, Et₂Zn, LiOiPr, LiI dans le THF) utilisant un autre acide de Lewis^[253]. Le mécanisme est légèrement différent de celui de Kulinkovich-De Meijere puisque la force motrice de la réaction n'est pas la formation d'oxyde de titane. En effet, aucun oxygène n'intervient dans la réaction.

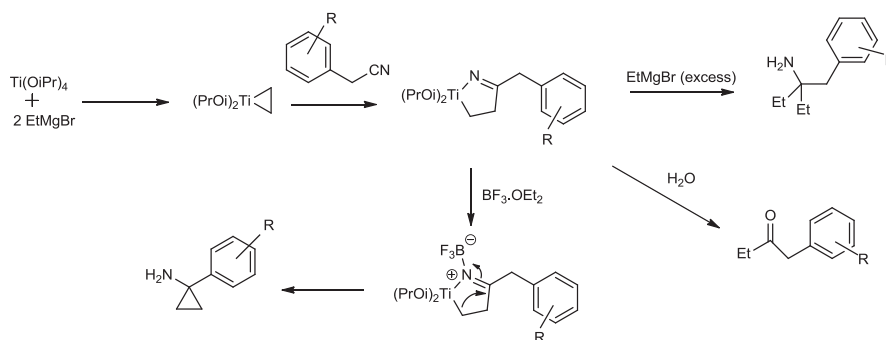


Schéma 86 : Mécanisme de Kulinkovich dans les conditions de Bertus et Szymoniak

En effet, la première étape du mécanisme est toujours la formation de l'entité réactive titanacyclopentane à l'aide des équivalents de magnésiens introduits dans le système (Schéma 86). L'intermédiaire s'insère ensuite dans le nitrile permettant la formation d'un azatitanacycle. La différence avec les mécanismes vus ci-dessus est que cet azatitanacycle nécessite un acide de Lewis fort pour augmenter l'électrophilie de la liaison C-N formant un pseudo iminium qui permet l'insertion-1,2 responsable de la contraction de cycle et de la formation du cyclopropane^[254]. En absence de l'acide de Lewis, la réaction s'oriente vers une double addition de magnésien lorsque celui-ci est utilisé en excès ou l'hydrolyse d'une imine menant à une cétone dans le cas contraire. L'avantage de cette méthode est l'obtention d'une amine dont la nucléophilie de l'azote est directement utilisable^[255] car sous forme R-NH₂ libre.

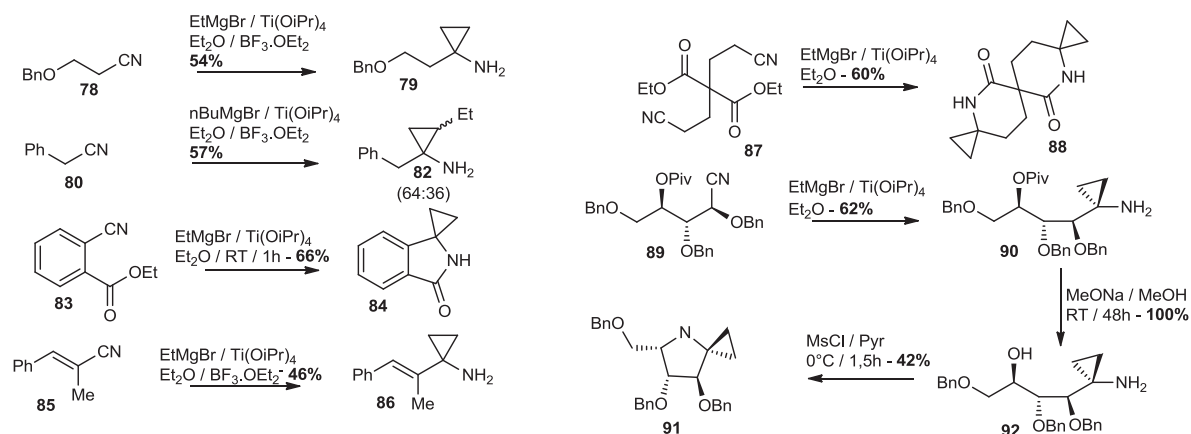


Schéma 87 : Exemple de réactions de Kulinkovich dans les conditions de Bertus - Szymoniak

La réaction comme celle de Kulinkovich – De Meijere est compatible avec des magnésiens qui contiennent des doubles liaisons carbone-carbone^[256]. Il est possible de voir qu'elle est applicable sur un large spectre, compatible avec des alcènes présent dans le nitrile **85**→**86** et sur le magnésien^[255], avec des hydroxyles protégés **78**→**79**^[257], avec des cyanohydrines protégées également **89**→**90**^[258]. Comme précédemment, le contrôle de la diastéréochimie nécessiterait l'utilisation de catalyseur de titane chiral (Schéma 87). De plus, la réaction est plus rapide sur les nitriles que sur un ester (**83**→**84**, **87**→**88**). En effet, la cyclopropylamine est obtenue préférentiellement par rapport au cyclopropanol ce qui provoque des fermentures de cycle à l'aide des doublets nucléophiles non liants de l'azote^[259]. Dans ces cas de fermeture par attaque nucléophile de l'azote, l'ajout de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ n'est pas indispensable.

La construction d'hétérocycle présentant des motifs cyclopropylamines devient alors très facile. A l'aide de l'échange de ligand avec les oléfines, la construction de composés polycycliques présentant une cyclopropylamine s'est grandement améliorée. En effet, cette réaction permet parfois la construction de deux cycles en une seule étape dans sa version intramoléculaire.

A.IV.3.4. Exemples de transformations de cyclopropylamines

La littérature permet de distinguer plusieurs réactivités pour les composés de type cyclopropylamine. Dans la majorité des synthèses la cyclopropylamine est construite et conservée tout au long de la séquence réactionnelle (Bé lactosine A)^[260]. Néanmoins, plusieurs exemples existent dans lequel la cyclopropylamine joue un rôle relais et peut être ouverte à chaud en condition acide^[261]. L'immonium formé intervient dans des réactions de substitutions électrophiles aromatiques permettant la fermeture de systèmes polycycliques **93**→**94**. En chauffant il est aussi possible d'obtenir des intermédiaires zwitterioniques (Schéma 88) donnant lieu à la formation d'énamines^[262]. Les cyclopropylamines peuvent aussi réagir en réaction de cycloadditions 1,3-dipolaires **95**→**96**^[263] ou réagir de façon identique à une énamine après chauffage intense **97-98**→**99-100**^[264]. La réactivité de

ces composés restent assez faibles et requièrent souvent des conditions extrêmes prouvant la grande stabilité de cette fonction chimique. Six et *coll.* ont été les précurseurs dans l'étude de la réactivité de ce genre de composé notamment pour la synthèse de produits naturels.

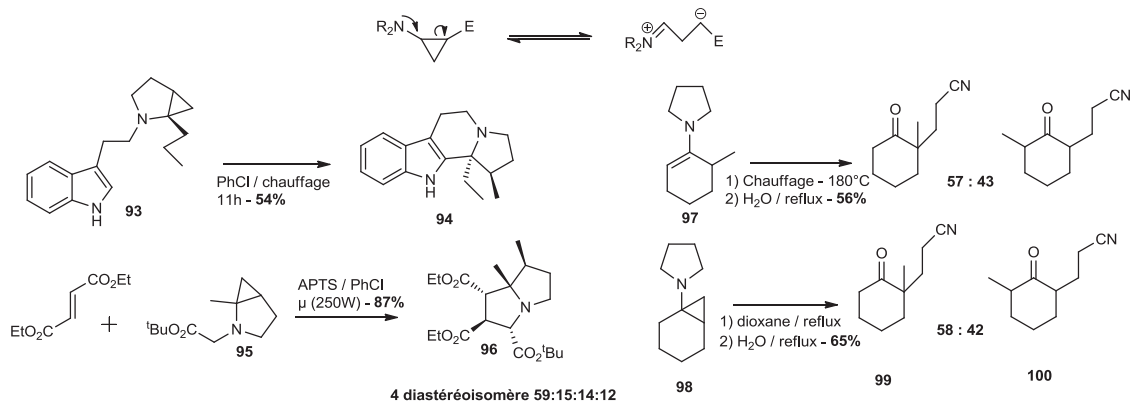


Schéma 88 : Réactivité des cyclopropylamines

B. Réaction de Kulinkovich intramoléculaire

B.I. Conditions de Kulinkovich sur les esters pour la formation de lactones macrocycliques

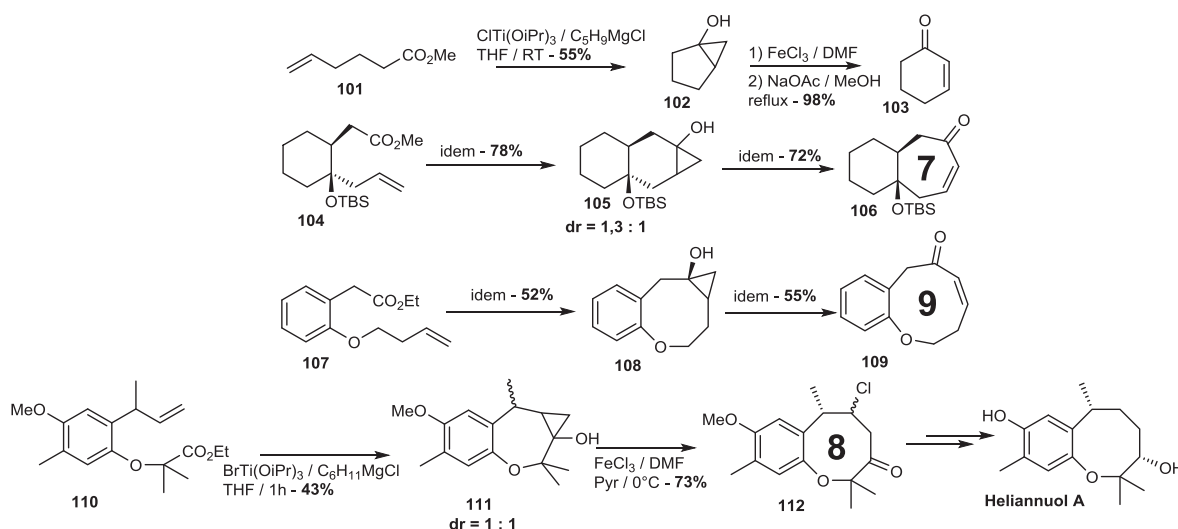


Schéma 89 : Kulinkovich intramoléculaire pour la formation de macrocycle

Le Kulinkovich intramoléculaire, mettant en réaction un alcène et un ester en présence de catalyseur de titane est surtout employé pour la synthèse de cétones macrocycliques (Schéma 89). En effet, le cyclopropanol obtenu est oxydé dans un second temps permettant une extension de cycle d'un carbone supplémentaire. Dans les années 2000, les groupes de Cha et d'Ollivier ont beaucoup travaillé sur le sujet appliquant la méthode de cyclisation et d'oxydation sur une multitude de substrats dans le but de former des macrocycles (multicarbonés $101 \rightarrow 102$ ^[265] ou furanes $107 \rightarrow 108$ ^[266]). Il s'agit d'une méthode de choix pour la synthèse de macrocycle allant de 5 à 9 atomes. Cette stratégie est également appliquée à la synthèse de produit naturel $110 \rightarrow 111$ (héliannuol) par Ollivier et *coll.* à Orsay^[267] et d'azabicyclo[3,1,0]hexan-1-ol pour la confection de dihydropyridinones, pipéridinones et pyrrolidinones^[268].

B.II. Kulinkovich – De Meijere intramoléculaire sur les fonctions amides pour la formation de composés bicycliques

Il s'agit de la stratégie de choix pour former des composés bicycliques contenant un motif cyclopropylamine. En effet, les groupes de Cha, Six et De Meijere travaillent depuis de nombreuses années sur cette thématique publiant la cyclisation intramoléculaire de produits en tout genre. Nous pouvons différencier deux types de produits (Schéma 90) :

- Les réactions amenant à la formation de bicyclo[3,1,0]hexane à amines endocycliques **113**→**114** (chimie du groupe de Six). Ceci signifie que l'amine responsable de la réactivité se retrouve à l'intérieur du bicyclic ;
- Les réactions amenant à la formation de bicyclo[3,1,0]hexane à amines exocycliques **115**→**116** (chimie du groupe de Cha et De Meijere).

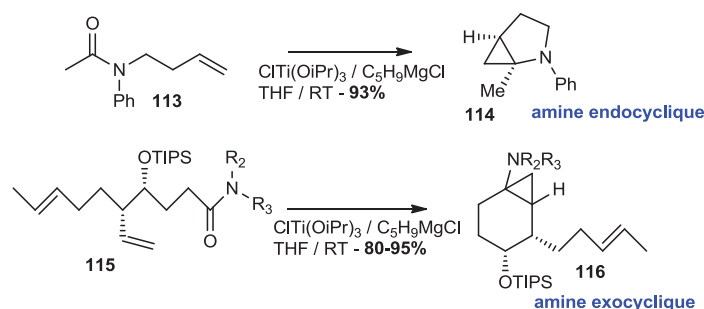


Schéma 90 : Illustration^[269] amine exo- et endocyclique

B.II.1. Confection de bicyclo[3,1,0]hexane à amine endocyclique

A ce jour, il y a très peu d'équipes ayant étudié les réactions de Kulinkovich – De Meijere intramoléculaire conduisant à la formation de produits bicycliques **117**→**118** contenant une amine endocyclique en alpha du cyclopropane (Schéma 91)^[252]. Il est possible de constater que la réaction est diastéréosélective et que l'augmentation de l'encombrement favorise l'obtention de l'un des deux diastéréoisomères (**119**→**120a**, **120b**)^[270]. Depuis une dizaine d'années, l'élaboration et le maniement des amines endocycliques bicycliques sont devenus la spécialité du groupe de Six à Orsay.

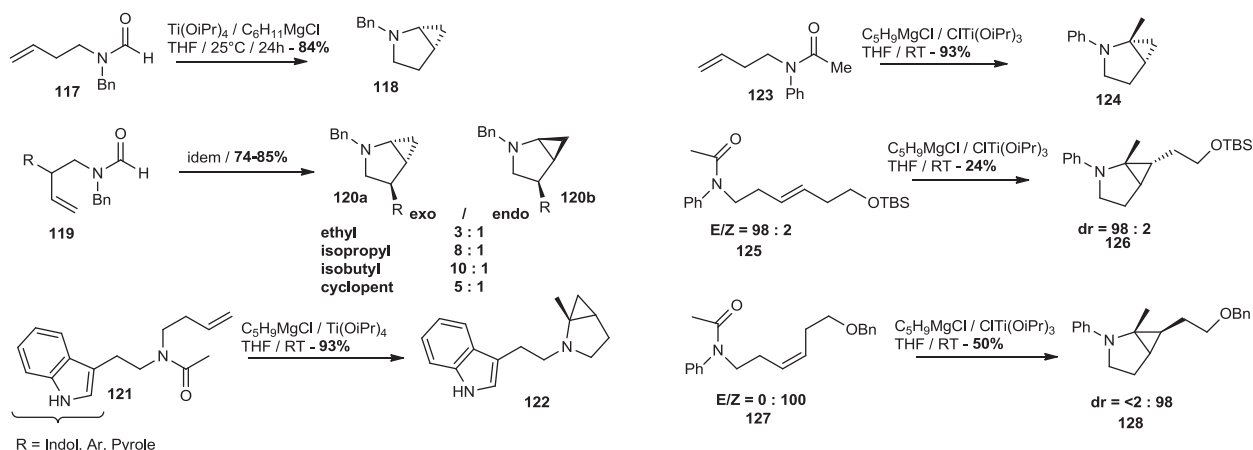


Schéma 91 : Bicyclo[3,1,0]hexane à amines endocycliques

Ainsi, le groupe de Six relate-t-il la fabrication de plusieurs composés bicyclo[3,1,0]hexanes à amines endocycliques avec une légère variation au niveau du R dans les substrats **121**→**122**^[261]. Ils ont aussi étudié l'influence de la stéréochimie de la double liaison alcénique dans la réaction de

Kulinkovich – De Meijere (**125**→**126**, **127**→**128**) montrant qu'il était possible de contrôler la diastéréosélectivité du carbone cyclopropanique avec une grande précision^[271]. La cyclopropanation de Kulinkovich – De Meijere est un moyen efficace pour accéder à des motifs cyclopropylamines tout en contrôlant la stéréochimie. A ce jour, il n'existe pas de version catalytique ce qui limite le développement d'une variante asymétrique avec des catalyseurs de titane chiral.

B.II.2. Confection de bicyclo[3,1,0]hexane à amine exocyclique

Dans la majorité des cas, le bicyclo[3,1,0]hexane synthétisé est en réalité un 3-azabicyclo[3,1,0]hexane dans la mesure où il y a un atome d'azote en plus dans le bicycle (Schéma 92). Les amines tertiaires substituées par des groupements différents sont chirales formant, donc deux énantiomères reliés entre eux par une inversion de configuration très rapide de l'atome d'azote. Ce phénomène d'inversion ultra-rapide semble favoriser un rapprochement des fonctions réactives dans le Kulinkovich – De Meijere intramoléculaire. Ceci peut expliquer pourquoi la réaction est très utilisée et très efficace pour former des 3-azabicyclo[3,1,0]hexane^[272] et très peu décrite en série totalement carbonée.

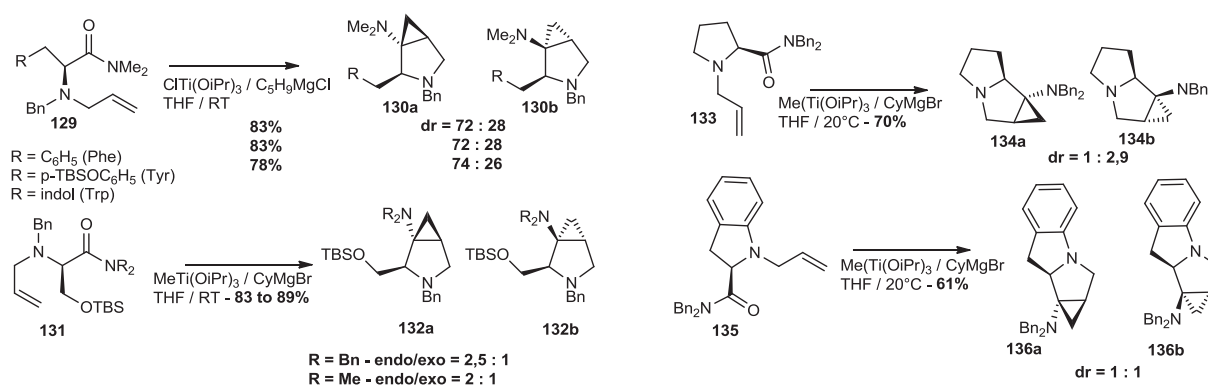


Schéma 92 : Formation de molécules polycycliques par Kulinkovich – De Meijere

Joullié et *coll.* décrivent la formation de cyclopropylamines bicycliques à partir de substrats dérivés des acides aminés **129**→**130** dans de très bons rendements diastéréosélectifs^[273]. Le groupe de De Meijere publie l'accès très facile en pyrrolizidine (**133**→**134**) et indolizine (**135**→**136**)^[274] en trois étapes à partir de dérivés de la proline par un couplage de Kulinkovich-De Meijere. Cette méthode apporte des voies synthétiques très efficaces vers les produits naturels de type (+)-absoutine. Cette réaction intramoléculaire semble plus efficace en présence de catalyseur de methyltriisopropoxy de titane et de magnésien cyclique. En outre, il est possible de noter que plus la fonction amide est encombrée, plus l'attaque directe du magnésien sur le groupement carbonyle est défavorisée, augmentant de ce fait les rendements de cyclisation intramoléculaire.

B.III. Conditions de Bertus – Szymoniak sur les fonctions nitriles adaptées à la formation de bicyclo[3,1,0]hexane

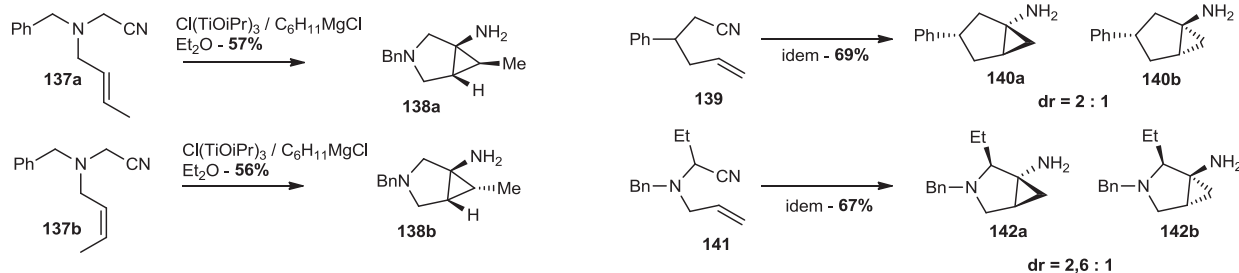


Schéma 93 : Confection de bicyclo[3,1,0]hexane par Kulinkovich intramoléculaire sur des nitriles

Il est possible de construire également des bicyclo[3,1,0]hexanes par les conditions de Bertus et Szymoniak (Schéma 93). Lorsqu'un ou plusieurs centres asymétriques sont présents sur le substrat de départ, la réaction amène à deux diastéréoisomères (**139**→**140**)^[137, 275]. Souvent, la réaction induit une diastéréosélectivité, c'est-à-dire qu'elle forme en plus grande quantité l'un des deux diastéréoisomères **141**→**142**). Les excès diastéréoisomériques varient assez significativement selon les substrats utilisés. Le seul carbone asymétrique pouvant être contrôlé est le carbone sur la pointe du cyclopropane dont la stéréochimie dépend fortement de la configuration de la double liaison de départ (cis/trans)^[276].

Ainsi, les cyclopropylamines peuvent-elles être intégrées à des structures plus complexes, mais peuvent également être mises en jeu dans diverses transformations chimiques. Après avoir étudié la méthode de choix pour former les composés bicycliques de types cyclopropylamines, nous allons aborder la cyclisation des produits formés lors du chapitre précédent et voir s'il est possible d'obtenir les produits bicycliques attendus et en quelle proportion. Comme évoqué précédemment, la littérature formant des bicycles entièrement carbonés est très faible par une réaction de Kulinkovich. Il est probable que l'encombrement de nos composés pose problème ou tout du moins rentre en jeu. La formation d'analogues ARN en série bicyclo[3,1,0]hexane par cette stratégie est un challenge innovant et intéressant à relever. En cas de réussite de la réaction, nous aurions un chemin tout tracé vers l'analogue sud de la puromycine.

C. Essai de Kulinkovich – De Meijere sur les substrats précédemment confectionnés

C.I. Synthèse d'un composé dit modèle pour la cyclisation de Kulinkovich

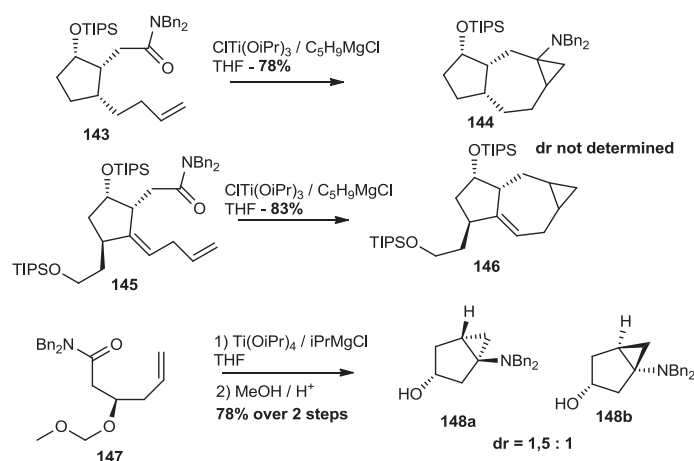


Schéma 94 : Construction de macrocycle par Kulinkovich – De Meijere

Après avoir rencontré des difficultés inattendues pendant des mois pour préparer le précurseur de Kulinkovich – De Meijere. Nous avons pu enfin mettre au point une voie adaptée apportant assez de matériel pour essayer notre stratégie. La plupart des cyclisations intramoléculaires se déroulent sur des substrats contenant des amines permettant une meilleure libre rotation des fonctionnalités réactives. Très peu d'exemples existent en série carbonée intégrale^[265b] amenant à un composé final à amine exocyclique (**115**→**116** voir schéma 90, **139**→**140** voir schéma 93 et schéma 94). Le groupe de Marquez est le premier à décrire un Kulinkovich – De Meijere intramoléculaire pour la chimie des nucléosides^[119]. Il s'agit également de la publication qui nous a inspiré à essayer la réaction pour former un bicyclo[3,1,0]hexane en conformation sud et en série rN par cette stratégie. La réaction semble adaptée pour construire les deux derniers centres asymétriques du carbocycle et confectionner le bicyclo[3,1,0]hexane à amine exocyclique.

Dans la mesure où nous rencontrions beaucoup de difficultés dans la synthèse des substrats de Kulinkovich, nous avons, pendant un temps, décidé de tester la validité de la cyclisation intramoléculaire sur un substrat modèle plus facile à confectionner. L'idéal était de trouver un modèle avec les deux fonctionnalités réactives (amide tertiaire dibenzylé et double liaison associés à quelques hydroxyles). Nous avons mis en place une stratégie de Wittig – Horner appliquée sur un dérivé du D-ribose (Schéma 95). Les hydroxyles 2' et 3' du D-ribose sont protégés en isopropylidène, puis l'hydroxyle en position 5' est protégé sous forme de tertt-butylidiphénylsilyl D-ribose→**149**). Ensuite, le carbohydrate est soumis à une réaction de Wittig – Horner pour former l'alcène **150** dont l'hydroxyle en position 2' est protégé par un benzyle et le groupement silyle déprotégé à l'aide de

TBAF (**150**→**151**). L'hydroxyle primaire est ensuite oxydé en acide carboxylique, puis converti en amide tertiaire dibenzylé à l'aide des conditions utilisées dans le chapitre précédent (**151**→**152**→**153**). De plus, il est également possible d'inverser la stéréochimie de l'hydroxyle en position 2' par une réaction de Mitsunobu pour former après déprotection du benzoyle les composés **154** et **155**.

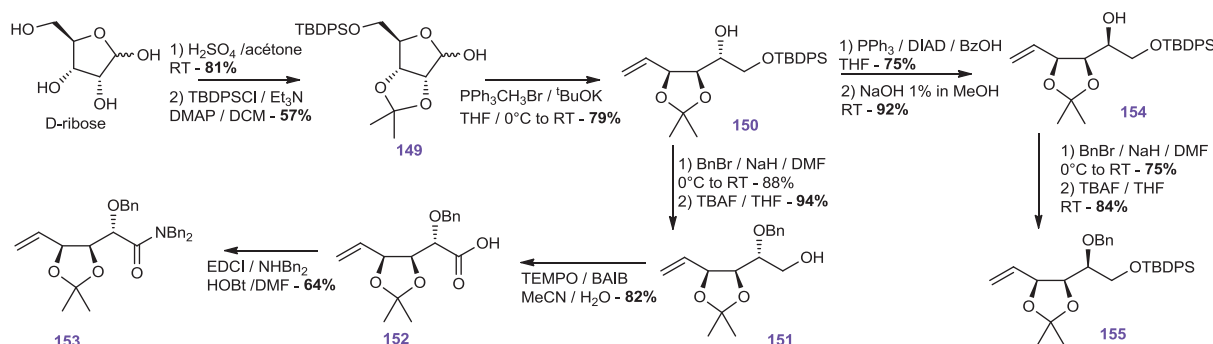


Schéma 95 : Formation d'un substrat modèle pour le Kulinkovich – De Meijere

Le composé **153** est lancé en cyclisation de Kulinkovich – De Meijere dans les mêmes conditions de Marquez et nous observons l'obtention de deux produits de réaction. Le produit très minoritaire correspond au produit cyclisé de Kulinkovich – De Meijere confirmé par masse. Le produit majoritaire est le résultat de la déprotection de l'isopropylidène et de la refermeture du cycle à 5 à partir de l'hydroxyle en position 4' sur l'amide (Schéma 96). Ce résultat confirme le fait que la réaction ne pourra pas être optimisée à l'aide de la masse de composé **153** synthétisée. Il faudrait refaire le même travail mais en remplaçant l'isopropylidène par deux benzyles car toute déprotection de l'isopropylidène de **153** permet la fermeture en **156**. Entre temps, nous avons finalement trouvé la stratégie adéquate pour fournir les amides voulus.

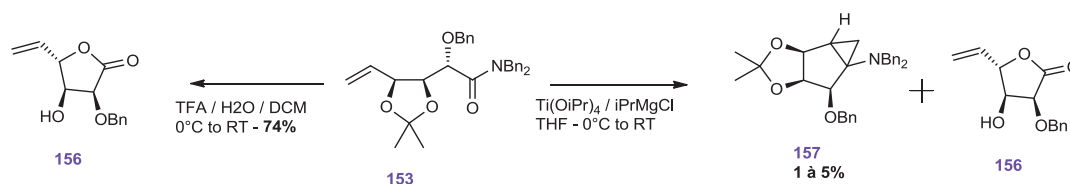


Schéma 96 : Essai de Kulinkovich - De Meijere sur le composé modèle

C.II. Essai sur l'ensemble des amides synthétisés au chapitre 2

Les amides énantiomériquement purs synthétisés au laboratoire sont essayés en cyclisation de Kulinkovich – De Meijere dans les conditions utilisées par Marquez et *coll.* (**147**→**148**). Les résultats obtenus sont assez fluctuants. Nous avons pu remarquer que le titane induisait une réduction de la fonction azido sur le composé **E** donnant l'amine R-NH₂ **EE** (Schéma 97). Il s'agit, en effet d'une réduction de l'azido dûe au magnésien. Le composé **F** présentant un cyclohexylidène semble trop contraint pour réagir dans ce genre de réaction quelque soit le nombre d'équivalents de titane et de

magnésiens ajoutés. En effet, la majorité de la masse engagée en réaction est récupérée sous forme de réactifs confirmant l'absence de réaction observée en CCM.

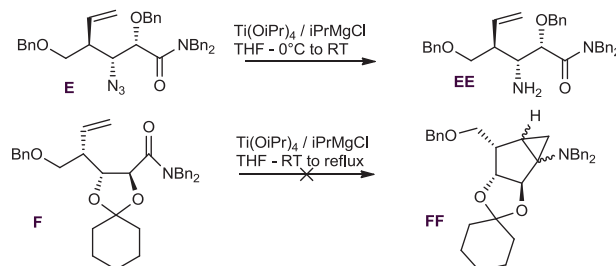


Schéma 97 : Echec des cyclisations de Kulinkovich

Les résultats les plus intéressants sont obtenus avec les 4 amides diastéréoisomères ce qui semblait prévisible (Schéma 98). En effet, la stéréochimie du groupement vinyle semble jouer un rôle dans la réaction puisque le rendement de la réaction est meilleur avec les composés **B** et **D**. A l'opposé les hydroxyles en position 2' et 3' semblent, quant-à-eux, influencer la stéréochimie de l'insertion 1,2 intramoléculaire, permettant l'insertion du cyclopropane à l'opposé des deux hydroxyles (composé **A** et **B**). Lorsque l'orientation des hydroxyles est différente, il semble que la réaction mène invariablement vers un « mismatch ». Il faut prendre ces résultats avec précautions car trop peu d'essais ont été lancés. La reproductibilité des réactions n'a pas clairement été établie et le composé **C** a mené invariablement vers des rendements trop faibles pour être exploité. Un spectre RMN proton semble toutefois confirmer la présence de bicyclic par recouplement avec les autres expériences. Sur les 8 composés possibles, 5 ont été isolés et caractérisés.

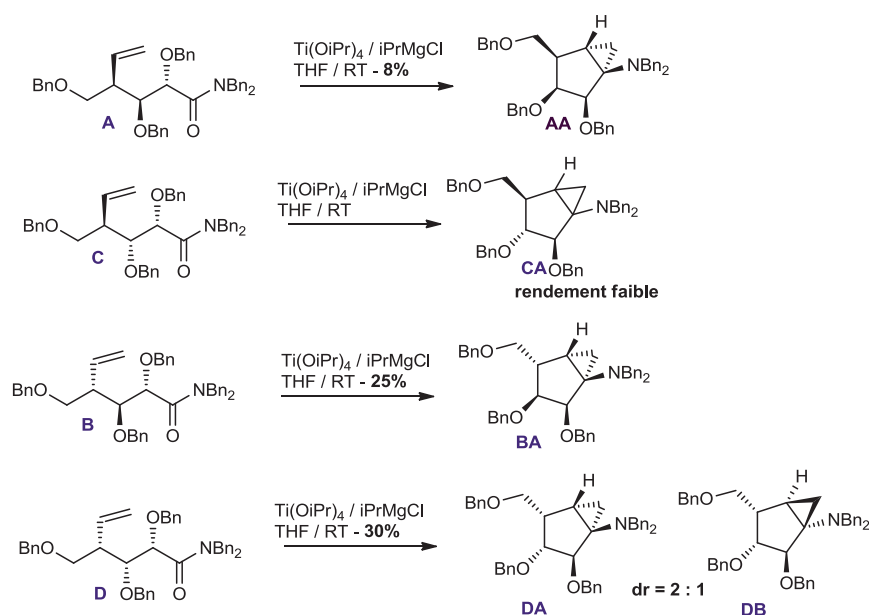


Schéma 98 : Résultat du Kulinkovich – De Meijere sur les 4 amides diastéréoisomères

Dans le cas des composés **A**, **B** et **D** la réaction semble optimisable lorsque les principales zones d'ombre auront été clairement identifiées :

- En effet, nous ne comprenons pas encore totalement ce que devient le produit de départ (réaction parasite, Kulinkovich incomplet). La moitié du substrat est perdue et n'est pas récupérée sous forme de réactifs ou convertie sous forme de produit. Il est pour l'instant difficile à dire ce qu'il advient de la matière.
- Les produits sont des amines tertiaires, famille de composé souvent difficile à purifier. Une partie des pertes pourrait provenir de la perte de matériel lors du traitement (colonne chromatographique, extraction,...).
- Pourquoi l'une des stéréochimies du groupement vinyle marche mieux dans les mêmes conditions. Cette théorie peut éventuellement s'expliquer par l'étude des états de transition.

Pour conclure sur cette partie, nous pouvons finalement signaler que nous avons travaillé dans la bonne série diastéréoisomérique (ce qui n'était pas évident au départ). Utiliser le (*S*)-glycéraldéhyde ne changerait pas le problème car les résultats obtenus avec le composé **D**, un énantiomère du produit ciblé au départ (chapitre 1, partie D.II.3.3.b), donnera les énantiomères des composés **DA** et **DB**. Le composé voulu sera le produit minoritaire de la réaction (**D'B**).

Il est maintenant très important de travailler sur l'optimisation de la réaction de **A** vers **AA**. Il s'agit de la seule réaction intramoléculaire de Kulinkovich – De Meijere utilisable pour la synthèse totale de l'analogue sud de la puromycine. Le seul point négatif provient de l'hydroxyle 2' qui ne présente pas la stéréochimie désirée. Elle devra être changée ultérieurement. L'avantage est que l'orientation des deux hydroxyles s'ajoute provoquant l'ajout du cyclopropane diastéréosélectivement à leurs opposés nous plaçant dans un « match ». Dans ce cas, un seul diastéréoisomère est observé et isolé ce qui confirme que le deuxième est produit en quantité très faible. Malheureusement, nous n'avons pas eu le temps de travailler sur l'optimisation de la réaction. Quelques pistes ont tout de même été envisagées même si elles n'ont toujours pas été réalisées expérimentalement (Schéma 99).

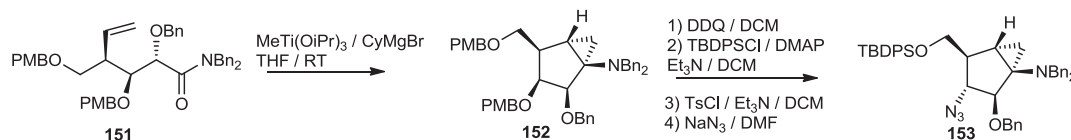


Schéma 99 : Insertion de l'azido

La réaction de Kulinkovich semble toutefois optimisable à condition d'obtenir assez d'amide pour effectuer cette amélioration. Une fois le produit cyclisé, il est possible de remplacer certains des benzyles dans un second temps par des paraméthoxybenzyles qui sont déprotégés sélectivement dans le DDQ. L'hydroxyle primaire est bloqué sous forme de silyle, tandis que l'azido est substitué sur l'hydroxyle secondaire en position 3' suivi d'une réaction de Staudinger–Vilarrasa pour ajouter l'acide

aminé. Dans un second temps, il reste à inverser la stéréochimie de l'hydroxyle en position 2' et à construire la base azotée adénine.

C.III. Optimisation de la réaction

C.III.1. Source de titane

Comme nous avons pu l'observer dans les parties précédentes, plusieurs sources de titane sont utilisées pour le Kulinkovich – De Meijere. $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ peut être transformé en complexes de titane tel que le $\text{ClTi}(\text{OiPr})_3$ et $\text{Me}(\text{TiOiPr})_3$ ^[277]. En passant de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ à $\text{MeTi}(\text{OiPr})_3$ la réactivité avec le magnésien augmente permettant d'obtenir plus facilement le diisopropylalkylméthyl titanium. S'en suit la formation de l'entité réactive par transfert d'hydrure et libération de méthane^[248]. Ces deux étapes sont facilitées et plus rapide avec le $\text{MeTi}(\text{OiPr})_3$ par rapport aux deux échanges consécutifs d'isopropanol subit par le $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (Schéma 100).

Avec le $\text{MeTi}(\text{OiPr})_3$, l'entité réactive est obtenue plus facilement et plus rapidement. De plus, un seul équivalent de magnésien (au lieu de 2) suffit à former le titanacyclopropane : l'entité réactive du Kulinkovich – De Meijere. Ceci est très satisfaisant lorsque le magnésien a une valeur ajoutée. Ces composés sont facilement accessibles par la chimie des complexes à partir de TiCl_4 , $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ et MeLi . Il est important de les distiller sous vide intense et de les garder sous atmosphère d'argon pendant des durées limitées (pas plus de 1-2 mois). Le fait d'utiliser une source de titane plus réactive peut éventuellement faciliter la réaction des amides ci-dessus et jouer sur la cinétique de réaction. Cela permettrait éventuellement de corriger le manque de réactivité flagrant du composé A et C.



Schéma 100 : Formation du $\text{MeTi}(\text{OiPr})_3$

C.III.2. Le magnésien

Les meilleurs magnésiens pour limiter la réaction intermoléculaire et privilégier les échanges avec les oléfines pour les réactions intramoléculaires sont les magnésiens encombrés de type cyclohexyl- ou cyclopentylmagnésiens. En effet, Cha et coll. ont démontré que dans un contexte classique le cyclohexylmagnésium chloride est un réactif supérieur pour la réaction d'échange de ligand de Kulinkovich^[265a]. Alors que l'utilisation de n-butylmagnésium mène souvent vers un mélange de produit, l'équilibre est déplacé dans la bonne direction en utilisant des magnésiens cycliques. De plus, le processus inverse est largement réduit par le rejet d'une oléfine disubstituée de type cyclohexène ou cyclopentène^[278].

En utilisant ce type de magnésien, nous nous plaçons dans le cas idéal. Il est important d'ajouter en dernier le magnésien dans la réaction puisque c'est lui qui déclenche le mécanisme en réagissant avec le catalyseur de titane. L'ajouter doucement est important pour faciliter l'équilibration de la réaction et maximiser la formation de produits intramoléculaires.

C.III.3. Conditions usuelles de temps, température et de solvant

Il est possible de faire varier le temps de réaction. Certaines sont laissées 10 min, d'autres 24h. Les deux solvants couramment utilisés sont le THF dans le cas du Kulinkovich – De Meijere et l'éther anhydre dans le cas du Kulinkovich sur les nitriles. Il s'agit des deux solvants intéressants pour stabiliser correctement les magnésiens.

Quant-à la température, certaines réactions se font à basse température (-20°C), d'autres à très haute température (reflux du THF) mais dans notre cas il est clair que le substrat souffre d'un manque de réactivité donc il serait intéressant de voir l'influence de la température sur la conversion des amides en bicyclo[3,1,0]hexane. Il serait intéressant de réaliser les réactions suivantes sur A et B : **MeTi(OiPr)₃ (et/ou ClTi(OiPr)₃), CyMgBr dans le THF à -20°C , 0°C , 20°C et reflux** pour étudier le rôle de la température sur le rendement de la réaction et sur la diastéréosélectivité. L'ajout d'un acide de Lewis ($\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$) très utile sur les nitriles pourrait également être une solution pour déplacer l'équilibre dans le sens des produits dans le Kulinkovich – De Meijere.

C.III.4. Le substrat de départ : La cyanohydrine protégée

Dans le cas où le rendement n'est pas optimisable par une variation de source de titane, de magnésiens ou de température, il est possible d'essayer le Kulinkovich sur une cyanohydrine protégée par un benzyle. Il existe quelques publications qui décrivent un Kulinkovich intramoléculaire sur des cyanohydrines protégées (Schéma 87, **89**→**90**) sur des substrats dérivant de la chimie des sucres. Il s'agit d'une alternative crédible à explorer dans le cas où les résultats avec les amides se révèlent improductifs. Si la réaction de Kulinkovich est encore un échec, il sera nécessaire de changer d'approche rétro-synthétique et repartir sur une voie plus convergente dite de Jeong.

Conclusion Générale et Perspectives

Dans la première partie, nous avons émis l'hypothèse que le ribofuranose de la puromycine adoptait une conformation nord dans le site A du ribosome lors du transfert peptidique. Il s'agit de la conformation qui positionne le groupe α -amino dans une position idéale pour son action nucléophile ultérieure. Pour confirmer cette hypothèse des expériences biochimiques avec les deux analogues à conformation bloquée de la puromycine sont cruciales. Le premier but du laboratoire est de trouver une synthèse efficace vers l'analogue sud de la puromycine. Cette molécule présente en effet, une amine en jonction de bicyclo[3,1,0]hexane impliquant une certaine complexité de fabrication.

Cette difficulté nous a orienté directement vers la formation d'un bicyclo[3,1,0]hexane à l'aide d'un couplage de Kulinkovich-De Meijere. Nous souhaitions à ce moment obtenir les 5 centres asymétriques du carbocycle dans les configurations souhaitées à la suite du couplage formant le bicyclo[3,1,0]hexane à partir d'un substrat acyclique. D'après les résultats préliminaires obtenus, il est clair que la réaction ne peut pas répondre à nos attentes sur ce point précis. En effet, sur les 5 centres asymétriques souhaités, il est possible d'en obtenir 4 dans la stéréochimie souhaité au maximum (composé **AA**, Schéma 96). Le produit idéal souhaité semble être le produit minoritaire du couplage de Kulinkovich-De Meijere sur l'énantiomère du produit **D**.

Par conséquent, il est important de savoir dans quelle direction s'orienter. Quelques essais supplémentaires sur le composé **A** pourrait nous dire si oui ou non la cyclisation semble optimisable facilement et si le bicycle **152** est possible à former en grande quantité. Dans le cas contraire, il faudrait évidemment changer de stratégie et revenir sur une approche de Jeong dans laquelle le cyclopropane est construit à l'aide d'une réaction de Simmons-Smith. En 2014, est sortie une nouvelle publication du groupe de Schneller nous permettant de reconsidérer la voie exposée à la partie D.II.3.2.^[279] Cette stratégie donne accès en douze étapes à l'alcène présentant la double liaison dans la bonne position pour la cyclopropanation alors que nos plans établis dans la partie D.II.3.2.b en exigeaient entre 20 et 25 (Schéma 101).

La stratégie mise au point part de l'anion cyclopentadiényle **154**. L'alkylation du composé **154** avec le chlorure de benzyloxyméthyle (BOMCl) suivie par l'hydroboration à l'aide d'un borohydrure énantiopure permet d'isoler, après traitement oxydant, le composé **155** avec un **excès énantiomérique de 99%**^[280]. La deuxième double liaison est alors oxydée par un peroxyde pour former le composé **156** après protection de l'hydroxyle secondaire en position 3' en paraméthoxybenzyle éther. Il suit alors une ouverture régiosélective du composé à l'aide de LiHMDS provoquant la formation de l'alcène **157** qui est reconverti en époxyde **158** à l'aide d'un traitement oxydant. L'époxyde est ouvert directement à l'aide de l'adénine, puis l'hydroxyle en position 6' est éliminé par passage par un mésylate

intermédiaire pour former **160**. L'étape clé de ce plan est le passage **156** à **157**, responsable de la délocalisation de la fonction époxyde et du rajout de l'hydroxyle en position 2' (passant d'un carbocycle de type ADN à un carbocycle de type ARN).

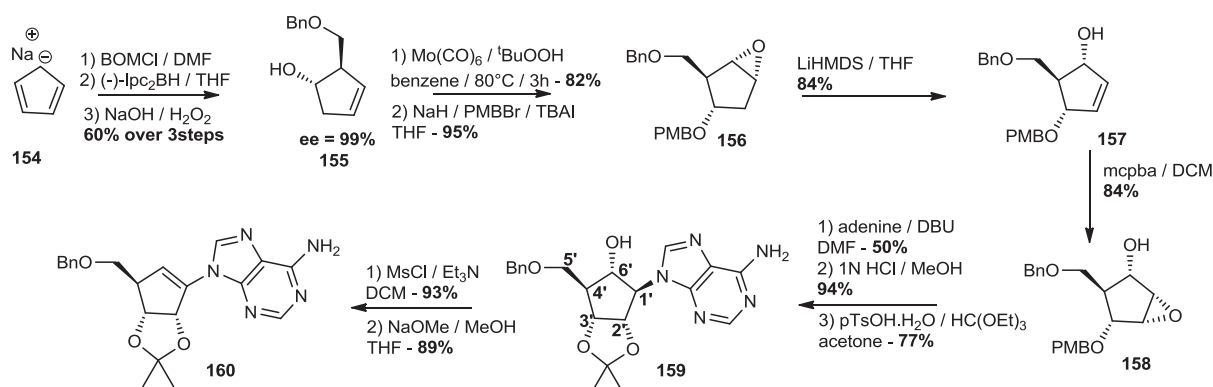


Schéma 101 : Stratégie envisagée à l'aide des travaux de Schneller

Une fois le composé **160** obtenu, la cyclopropanation de cette énamine n'est pas assurée et non décrite. A notre connaissance, il n'existe pas vraiment de littérature sur des cyclopropanations de composés multiazotés. L'avantage est que le composé **160** possède déjà la base azotée complète. De plus, les hydroxyles en position 2' et 3' sont capables d'orienter une éventuelle cyclopropanation Simmons-Smith dans le bon sens de l'énamine. Le fait de diviser par deux le nombre d'étapes de synthèses pour obtenir **160** est une perspective très intéressante dans l'obtention de l'analogue sud de la puromycine. Cette stratégie représente une alternative plus que crédible à la stratégie basée sur un couplage de Kulinkovich-De Meijere.

En conclusion, l'obtention de l'analogue sud de la puromycine énantiomériquement pur est un point de passage obligatoire pour confirmer ou infirmer les hypothèses faites sur la relation conformation du ribofuranose – inhibition de la synthèse protéique. Cette molécule garantirait également à renforcer notre explication sur la nature de la catalyse ribosomale du transfert peptidique. Le travail effectué constituerait également l'une des premières approches de la catalyse ribosomale vue à partir du site A du ribosome.

Table de Références

- [1] J. D. Watson and F. H. Crick, *Nature* **1953**, 171, 964-967.
- [2] a) G. Srinivasan, C. M. James and J. A. Krzycki, *Science* **2002**, 296, 1459-1462; b) T. C. Stadtman, *Annu. Rev.* **1996**, 65, 83-100.
- [3] M. Sprinzl, *J. Biosci.* **2006**, 31, 489-496.
- [4] H. Ramu, N. Vazquez-Laslop, D. Klepacki, Q. Dai, J. Piccirilli, R. Micura and A. S. Mankin, *Mol. Cell* **2011**, 41, 321-330.
- [5] P. Nissen, J. Hansen, N. Ban, P. B. Moore and T. A. Steitz, *Science* **2000**, 289, 920-930.
- [6] a) H. Chen, M. Bjerknes, R. Kumar and E. Jay, *Nucl. Acids Res.* **1994**, 22, 4953-4957; b) J. Shine and L. Dalgarno, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1974**, 71, 1342-1346.
- [7] a) G. Schroeder and R. Wolfenden, *Biochemistry* **2007**, 46, 4037-4044; b) A. Sievers, M. Beringer, M. V. Rodnina and R. Wolfenden, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 7897-7901; c) A. Sievers, M. Beringer, M. V. Rodnina and R. Wolfenden, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 12397-12398.
- [8] a) I. Wohlgemuth, S. Brenner, M. Beringer and M. V. Rodnina, *J. Biol. Chem.* **2008**, 283, 32229-32235; b) M. Johansson, E. Bouakaz, M. Lovmar and M. Ehrenberg, *Mol. Cell* **2008**, 30, 589-598.
- [9] R. Green and H. F. Noller, *Annu. Rev. Biochem.* **1997**, 66, 679-716.
- [10] A. R. Fersht and W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5442-5452.
- [11] M. V. Rodnina and W. Wintermeyer, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2003**, 13, 334-340.
- [12] a) D. Suarez and K. M. Merz, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7687-7690; b) W. Yang and D. G. Drueckhammer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11004-11009; c) L. H. Wang and H. Zipse, *Liebigs Annalen* **1996**, 1501-1509; d) A. Gindulyte, A. Bashan, I. Agmon, L. Massa, A. Yonath and J. Karel, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, 103, 13327-13332.
- [13] a) D. A. Kingery, E. Pfund, R. M. Voorhees, K. Okuda, I. Wohlgemuth, D. E. Kitchen, M. V. Rodnina and S. A. Strobel, *Chemistry & Biology* **2008**, 15, 493-500; b) D. A. Hiller, V. Singh, M. Zhong and S. A. Strobel, *Nature* **2011**, 476, 236-240.
- [14] M. M. Changelov, G. D. Ivanova, M. A. Rangelov, P. Acharya, S. Acharya, N. Minakawa, A. Foldesi, I. B. Stoineva, V. M. Yomtova, C. D. Roussev, A. Matsuda, J. Chattopadhyaya and D. D. Petkov, *ChemBioChem* **2005**, 6, 992-996.
- [15] a) T. M. Schmeing, K. S. Huang, D. E. Kitchen, S. A. Strobel and T. A. Steitz, *Mol. Cell* **2005**, 20, 437-448; b) T. M. Schmeing, K. S. Huang, S. A. Strobel and T. A. Steitz, *Nature* **2005**, 438, 520-524.
- [16] G. W. Muth, L. Ortoleva-Donnelly and S. A. Strobel, *Science* **2000**, 289, 947-950.
- [17] a) J. Harms, F. Schlunzen, R. Zarivach, A. Bashan, S. Gat, I. Agmon, H. Bartels, F. Franceschi and A. Yonath, *Cell* **2001**, 107, 679-688; b) F. Schlunzen, R. Zarivach, J. Harms, A. Bashan, A. Tocilj, R. Albrecht, A. Yonath and F. Franceschi, *Nature* **2001**, 413, 814-821.
- [18] M. Johansson, K. Leong, S. Trobro, P. Strazewski, J. Aqvist, M. Pavlov and M. Ehrenberg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, 108, 79-84.
- [19] S. Trobro and J. Åqvist, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, 102, 12395-12400.
- [20] S. Kuhlencoetter, W. Wintermeyer and M. V. Rodnina, *Nature* **2011**, 476, 351-355.
- [21] N. Carrasco, D. A. Hiller and S. A. Strobel, *Biochemistry* **2011**, 50, 10491-10498.
- [22] J. S. Weinger, K. M. Parnell, S. Dorner, R. Green and S. A. Strobel, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2004**, 11, 1101-1106.
- [23] M. Koch, Y. Huang and M. Sprinzl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7242-7245.
- [24] M. Welch, J. Chastang and M. Yarus, *Biochemistry* **1995**, 34, 385-390.

- [25] a) K. M. Parnell, A. C. Seila and S. A. Strobel, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 11658–11663; b) J. Thompson, D. F. Kim, M. O'Connor, K. R. Lieberman, M. A. Bayfield, S. T. Gregory, R. Green, H. F. Noller and A. E. Dahlberg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 9002–9007; c) L. Xiong, N. Polacek, P. Sander, E. C. Bottger and A. Mankin, *RNA* **2001**, *7*, 1365–1369.
- [26] J. L. Hansen, T. M. Schmeing, P. B. Moore and T. A. Steitz, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 11670–11675.
- [27] a) M. D. Erlacher, K. Lang, B. Wotzel, R. Rieder, R. Micura and N. Polacek, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4453–4459; b) M. D. Erlacher, K. Lang, N. Shankaran, B. Wotzel, A. Huttenhofer, R. Micura, A. S. Mankin and N. Polacek, *Nucleic Acids Res.* **2005**, *33*, 1618–1627.
- [28] K. Lang, M. Erlacher, D. N. Wilson, R. Micura and N. Polacek, *Chemistry & Biology* **2008**, *15*, 485–492.
- [29] A. Chirkova, M. D. Erlacher, N. Clementi, M. Zywicki, M. Aigner and N. Polacek, *Nucleic Acids Res.* **2010**, *38*, 4844–4855.
- [30] J. N. Porter, R. I. Hewitt, C. W. Hesseltine, G. Krupka, J. A. Lowery, W. S. Wallace, N. Bohonos and J. H. Williams, *Antibiot. Chemother.* **1952**, *2*, 409–410.
- [31] M. B. Yarmolinsky and G. L. Haba, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1959**, *45*, 1721–1729.
- [32] S. Campuzano and J. Modolell, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1980**, *77*, 905–909.
- [33] S. R. Starck and R. W. Roberts, *RNA* **2002**, *8*, 890–903.
- [34] R. L. Heintz, M. L. Salas and R. S. Schweet, *Arch. Biochem. Biophys.* **1968**, *125*, 488–496.
- [35] D. W. Allen and P. C. Zamecnik, *Biochim. Biophys. Acta* **1962**, *55*, 865–874.
- [36] T. Uematsu and R. J. Suhadolnik, *Biochemistry* **1970**, *9*, 1260–1266.
- [37] a) J. Zalta and J. P. Zalta, *Method Cell Biol.* **1973**, *6*, 317–324; b) J. R. White and H. L. White, *Science* **1964**, *146*, 772–774.
- [38] R. I. Hewitt, W. S. Wallace, A. Gumble, E. White and J. H. Williams, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1954**, *3*, 225–231.
- [39] L. B. Flexner, J. B. Flexner, G. De La Haba and R. B. Roberts, *J. Neurochem.* **1965**, *12*, 535–541.
- [40] D. C. Burke and J. M. Morrison, *Virology* **1966**, *28*, 108–114.
- [41] G. Harris, *J. Exp. Med.* **1968**, *127*, 675–691.
- [42] M. M. Appleman and R. G. Kemp, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1966**, *24*, 564–568.
- [43] D. R. Moss, D. E. Moss and D. Fahrney, *Biochim. Biophys. Acta* **1974**, *350*, 95–99.
- [44] a) J. Vara, J. A. Perez-Gonzalez and A. Jimenez, *Biochemistry* **1985**, *24*, 8074–8081; b) A. M. George, R. M. Hall and H. W. Stokes, *Microbiology* **1995**, *141*, 1909–1920.
- [45] C. W. Waller, P. W. Fryth, B. L. Hutchings and J. S. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2025–2031.
- [46] B. R. Baker, J. P. Joseph and J. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1–7.
- [47] a) O. Jardetzky, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1823–1828; b) L. F. Johnson and N. S. Bhacca, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3700–3708.
- [48] a) M. Sundaralingam, *Biopolymers* **1969**, *7*, 821–860; b) M. Sundaralingam and S. K. Arora, *J. Mol. Biol.* **1972**, *71*, 49–57; c) M. Sundaralingam and S. K. Arora, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1969**, *64*, 1021–1026.
- [49] D. Nathans and A. Neidle, *Nature* **1963**, *197*, 1076–1077.
- [50] B. Lindberg, H. Klenow and K. Hansen, *J. Biol. Chem.* **1966**, *242*, 350–356.
- [51] a) R. H. Symons, R. J. Harris, L. P. Clarke and J. F. Wheldrake, *Biochim. Biophys. Acta* **1969**, *179*, 248–250; b) B. R. Baker, R. E. Schaub and H. M. Kissman, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5911–5915; c) K. L. Fong and R. Vince, *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 792–795.
- [52] S. R. Starck, X. Qi, B. N. Olsen and R. W. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8090–8091.
- [53] a) R. Vince and S. Daluge, *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 930–934; b) R. Vince and R. G. Isakson, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 37–40.

- [54] a) T. Suami, K. Tadano, M. Ayabe and Y. Emori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 855-864; b) K. Tadano, Y. Emori, M. Ayabe and J. Suami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 1572-1580; c) S. Daluge and R. Vince, *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 171-177; d) R. Vince and S. Daluge, *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 578-583.
- [55] I. Seckin, M. Uzunalan, M. Pekpak, S. Kokturk, H. Sonmez, Z. Ozturk, S. Dmirci and E. Yaprak, *J. Med. Sci.* **2012**, *19*, 24-32.
- [56] Y. Z. Xu, P. Huang and W. Plunkett, *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 631-637.
- [57] C. E. Cass, J. D. Young, S. A. Baldwin, M. A. Cabrita, K. A. Graham, M. Griffiths, L. L. Jennings and J. R. Mackey, *Pharm. Biotechnol.* **1999**, *12*, 313-352.
- [58] A. R. Van Rompay, M. Johansson and A. Karlsson, *Pharmacology & Therapeutics* **2003**, *100*, 119-139.
- [59] B. A. Borowsky and D. M. Kessner, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1958**, *97*, 857-860.
- [60] E. Kmetec and A. Tirpack, *Biochem. Pharmacol.* **1970**, *19*, 1493-1500.
- [61] R. Vince, R. G. Almquist and C. L. Ritter, *Life Sci.* **1976**, *18*, 345-350.
- [62] a) H. Lee, K. L. Fong and R. Vince, *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 304-308; b) R. Vince, H. Lee and K. Fong, *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1511-1514.
- [63] C. Mathé and C. Périgaud, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1489-1505.
- [64] C. Altona and M. Sundaralingam, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8205-8212.
- [65] H. P. De Leeuw, C. G. Haasnot and C. Altona, *Isr. J. Chem.* **1980**, *20*, 108-126.
- [66] A. A. Koshkin, S. K. Singh, P. Nielsen, V. K. Rajwanshi, R. Kumar, M. Meldgaard, C. E. Olsen and J. Wengel, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3607-3630.
- [67] C. Leumann, *J. Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 841-854.
- [68] a) P. J. Hrdlicka, N. K. Andersen, J. S. Jepsen, F. G. Hansen, K. F. Haselmann, C. Nielsen and J. Wengel, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2597-2621; b) A. A. Koshkin, J. Fensholdt, H. M. Pfundheller and C. Lomholt, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8504-8512; c) S. Obika, D. Nanbu, Y. Hari, J. Andoh, K. Morio, T. Doi and T. Imanishi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5401-5404; d) S. Obika, D. Nanbu, Y. Hari, K. Morio, Y. In, T. Ishida and T. Imanishi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8735-8738.
- [69] S. K. Singh, R. Kumar and J. Wengel, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10035-10039.
- [70] A. G. Olsen, V. K. Rajwanshi, C. Nielsen and J. Wengel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3610-3614.
- [71] a) M. D. Sorensen, L. Kvaerno, T. Bryld, A. E. Hakansson, B. Verbeure, G. Gaubert, P. Herdewijn and J. Wengel, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2164-2176; b) T. Bryld, M. H. Sorensen, P. Nielsen, T. Koch, C. Nielsen and J. Wengel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1655-1662; c) A. E. Hakansson, A. A. Koshkin, M. D. Sorensen and J. Wengel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5161-5166.
- [72] a) K. Morita, C. Hasegawa, M. Kaneko, S. Tsutsumi, J. Sone, T. Ishikawa, T. Imanishi and M. Koizumi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 73-76; b) G. Y. Wang, J. L. Girardet and E. Gunic, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7707-7724.
- [73] a) K. Morita, K. Yamate, S. Kurakata, K. Abe, T. Imanishi and M. Koizumi, *Nucleic Acids Res. Sup.* **2002**, *2*, 99-100; b) K. Morita, K. Yamate, S.-I. Kurakata, K. Watanabe, T. Imanishi and M. Koizumi, *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2003**, *22*, 1619-1621.
- [74] O. P. Varghese, J. Barman, W. Pathmasiri, O. Plashkevych, D. Honcharenko and J. Chattopadhyaya, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15173-15187.
- [75] P. Srivastava, J. Barman, W. Pathmasiri, O. Plashkevych, M. Wenska and J. Chattopadhyaya, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8362-8379.
- [76] N. Albaek, M. Petersen and P. Nielsen, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7731-7740.
- [77] K. Morita, M. Takagi, C. Hasegawa, M. Kaneko, S. Tsutsumi, J. Sone, T. Ishikawa, T. Imanishi and M. Koizumi, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2211-2226.
- [78] T. Baba, T. Kodama, K. Mori, T. Imanishi and S. Obika, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8058-8060.
- [79] A. Rahman, S. Seki, S. Obika, H. Yoshikawa, K. Miyashita and I. Imanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4886-4896.

- [80] Y. Hari, S. Obika, R. Ohnishi, K. Eguchi, T. Osaki, H. Ohishi and T. Imanishi, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1029-1038.
- [81] a) J. Chattopadhyaya and C. Zhou, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3808-3832; b) G. Enderlin and P. Nielsen, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6891-6894; c) S. Kumar, M. H. Hansen, N. Albaek, S. I. Steffansen, M. Petersen and P. Nielsen, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6756-6769; d) S. Kumar, S. I. Steffansen, N. Albaek and P. Nielsen, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 583-589.
- [82] a) P. I. Pradeepkumar, P. Cheruku, O. Plashkevych, P. Acharya, S. Gohil and J. Chattopadhyaya, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11484-11499; b) M. Bogucka, P. Naus, W. Pathmasiri, J. Barman and J. Chattopadhyaya, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4362-4372; c) P. I. Pradeepkumar, N. V. Amirkhanov and J. Chattopadhyaya, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 81-92.
- [83] D. Honcharenko, O. P. Varghese, O. Plashkevych, J. Barman and J. Chattopadhyaya, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 299-314.
- [84] A. D. Gunjal, N. Erande, M. D'Costa and V. A. Kumar, *Nucl. Acids Symp. Series* **2008**, *52*, 191-192.
- [85] a) M. Ohno, S. Costanzi, H. S. Kim, V. Kempeneers, K. Vastmans, P. Herdewijn, S. Maddileti, Z. G. Gao, T. K. Harden and K. A. Jacobson, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5619-5630; b) H. S. Kim and K. A. Jacobson, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1665-1668.
- [86] K. Shaikh, S. Kumar, L. Lundhus, A. D. Bond, P. K. Sharma and P. Nielsen, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1557-1566.
- [87] V. E. Marquez, A. Ezzitouni, P. Russ, M. A. Siddiqui, H. Ford, R. J. Feldman, H. Mitsuya, C. George and J. J. Barchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2780-2789.
- [88] T. Kodama, C. Matsuo, H. Ori, T. Miyoshi, S. Obika, K. Miyashita and T. Imanishi, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2116-2123.
- [89] a) S. Obika, K. Morio, Y. Hari and T. Imanishi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 515-518; b) S. Obika, K. Morio, Y. Hari and T. Imanishi, *Chem. Commun.* **1999**, 2423-2424; c) S. Obika, K. Morio, D. Nanbu and T. Imanishi, *Chem. Commun.* **1997**, 1643-1644; d) S. Obika, K.-I. Morio, D. Nanbu, Y. Hari, H. Itoh and T. Imanishi, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3039-3049.
- [90] S. Obika, J. Andoh, M. Onoda, O. Nakagawa, A. Hiroto, T. Sugimoto and T. Imanishi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5267-5270.
- [91] a) J. Gagneron, G. Gosselin and C. Mathe, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4891-4897; b) J. Gagneron, G. Gosselin and C. Mathe, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6891-6897.
- [92] I. Nowak, J. F. Cannon and M. J. Robins, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 532-537.
- [93] M. J. Kim, H. O. Kim, H. D. Kim, J. H. Kim, L. S. Jeong and M. W. Chun, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3499-3501.
- [94] M. Montembault, N. Bourgougnon and J. Lebreton, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8091-8094.
- [95] a) M. Sekiguchi, S. Obika, Y. Harada, T. Osaki, R. Somjing, Y. Mitsuoka, N. Shibata, M. Masaki and T. Imanishi, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1306-1316; b) T. Osaki, S. Obika, Y. Harada, Y. Mitsuoka, K. Sugaya, M. Sekiguchi, S. Roongjang and T. Imanishi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8977-8986.
- [96] S. Obika, M. Sekiguchi, T. Osaki, N. Shibata, M. Masaki, Y. Hari and T. Imanishi, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4365-4368.
- [97] M. Freitag, H. Thomasen, N. K. Christensen, M. Petersen and P. Nielsen, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3775-3786.
- [98] J. Ravn and P. Nielsen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 985-993.
- [99] a) N. Kifli, T. T. Htar, E. De Clercq, J. Balzarini and C. Simmons, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3247-3257; b) M. H. Sorensen, C. Nielsen and P. Nielsen, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4878-4886.
- [100] S. Yaginuma, N. Muto, M. Tsujino, Y. Sudate, M. Hayashi and K. Nakatsu, *Antibiot.* **1981**, *34*, 359-366.
- [101] K. Kinoshita, S. Yaginuma, M. Hayashi and K. Nakatsu, *Nucleosides Nucleotides* **1985**, *4*, 661-668.
- [102] a) K. H. Altmann, R. Imwinkelried, R. Kesselring and G. Rihs, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7625-7628; b) J. B. Rodriguez, V. E. Marquez, M. C. Nicklaus and J. J. Barchi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6233-6236.

- [103] a) R. Okazaki, J. Niwa and S. Kato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 1619–1624; b) P. Kang, J. Choo, M. Jeong and Y. Kwon, *J. Mol. Struct.* **2000**, *519*, 75–84.
- [104] V. E. Marquez, *Modified Nucleosides: in Biochemistry, Biotechnology and Medicine* **2008**, *Part 3, Chapter 12*, 305–341.
- [105] Y. S. Choi, C. George, M. J. Comin, J. J. Barchi, H. S. Kim, K. A. Jacobson, J. Balzarini, H. Mitsuya, P. L. Boyer, S. H. Hughes and V. E. Marquez, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3292–3299.
- [106] V. E. Marquez, A. Ezzitouni, M. A. Siddiqui, P. Russ, H. Ikeda and C. George, *Nucleosides Nucleotides* **1997**, *16*, 1431–1434.
- [107] J. B. Rodriguez, V. E. Marquez, M. C. Nicklaus, H. Mitsuya and J. J. Barchi, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3389–3399.
- [108] a) V. E. Marquez, P. Russ, R. Alonso, M. A. Siddiqui, S. Hernandez, C. George, M. C. Nicklaus, F. Dai and H. Ford, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 2119–2129; b) V. E. Marquez, M. A. Siddiqui, A. Ezzitouni, P. Russ, J. Y. Wang, R. W. Wagner and M. D. Matteucci, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3739–3747; c) M. A. Siddiqui, H. Ford, C. George and V. E. Marquez, *Nucleosides Nucleotides* **1996**, *15*, 235–250; d) K. H. Altmann, R. Kesselring, E. Francotte and G. Rihs, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2331–2334.
- [109] Y. Choi, C. George, P. Strazewski and V. E. Marquez, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 589–592.
- [110] a) K. Lee, G. Ravi, X. Ji, V. E. Marquez and K. A. Jacobson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1333–1337; b) L. S. Jeong, V. E. Marquez, C. S. Yuan and R. T. Borchardt, *Heterocycles* **1995**, *41*, 2651–2656; c) H. S. Kim, R. G. Ravi, V. E. Marquez, S. Maddileti, A. K. Wihlborg, D. Erlinge, M. Malmsjo, J. L. Boyer, T. K. Harden and K. A. Jacobson, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 208–218.
- [111] a) H. R. Moon, H. O. Kim, M. W. Chun, L. S. Jeong and V. E. Marquez, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4733–4741; b) L. S. Jeong and V. E. Marquez, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2353–2356.
- [112] J. A. Lee, H. O. Kim, D. K. Tosh, H. R. Moon, S. Kim and L. S. Jeong, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5081–5083.
- [113] W. J. Choi, Y. J. Ko, G. Chandra, H. W. Lee, H. O. Kim, H. J. Koh, H. R. Moon, Y. H. Jung and L. S. Jeong, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *68*, 1253–1261.
- [114] H. Saneyoshi, B. Michel, Y. Choi, P. Strazewski and V. E. Marquez, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9435–9438.
- [115] a) B. Michel and P. Strazewski, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6244–6257; b) B. Michel and P. Strazewski, *Nucl. Acids Symp.* **2008**, *52*, 559–560.
- [116] a) A. Ezzitouni, J. J. Barchi and V. E. Marquez, *Chem. Commun.* **1995**, 1345–1346; b) A. Ezzitouni and V. E. Marquez, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1073–1078.
- [117] a) A. Melman, M. Zhong, V. E. Marquez and K. A. Jacobson, *J. Org. Chem.* **2008**, 8085–8088; b) B. V. Joshi, A. Melman, R. L. Mackman and K. A. Jacobson, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acid* **2008**, *27*, 279–291.
- [118] a) K. W. Kim and J. H. Hong, *Bull. Korean Chem. Soc* **2004**, *25*, 668–672; b) J. H. Hong, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2004**, *23*, 625–635.
- [119] H. Saneyoshi, J. R. Deschamps and V. E. Marquez, *J. Org. Chem* **2010**, *75*, 7659–7669.
- [120] V. E. Marquez, Y. Choi, M. J. Comin, P. Russ, C. George, M. Huleihel, T. Ben-Kasus and R. Agbaria, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15145–15150.
- [121] a) M. J. Comin, B. C. Vu, P. L. Boyer, C. Liao, S. H. Hughes and V. E. Marquez, *ChemMedChem* **2008**, *3*, 1129–1134; b) M. J. Comin, R. Agbaria, T. Ben-Kasus, M. Huleihel, C. Z. Liao, G. Y. Sun, M. C. Nicklaus, J. R. Deschamps, D. A. Parrish and V. E. Marquez, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6216–6222; c) V. E. Marquez and M. J. Comin, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2007**, *26*, 585–588.
- [122] a) G. Ravi, K. Lee, X. D. Ji, H. S. Kim, K. A. Soltysiak, V. E. Marquez and K. A. Jacobson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2295–2300; b) S. Costanzi, B. V. Joshi, S. Maddileti, L. Mamedova, M. J. Gonzalez-Moa, V. E. Marquez, K. Harden and K. A. Jacobson, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 8108–8111; c) S. Tchilibon, B. V. Joshi, S. Kim, H. T. Duong, Z. Gao and K. A. Jacobson, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1745–1748.
- [123] V. E. Marquez, G. K. Schroeder, O. Ludek, M. Siddiqui, A. Ezzitouni and R. Wolfenden, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2009**, *28*, 614–632.
- [124] V. Damaraju, D. Mowles, K. Smith, S. Yao, J. Young, V. E. Marquez and C. Cass, *ChemBioChem* **2011**, *12*, 2774–2778.

- [125] V. E. Marquez, T. Ben-Kasus, J. J. Barchi, K. Green, M. Nicklaus and R. Agbaria, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 543-549.
- [126] E. Sjuvarsson, V. E. Marquez and S. Eriksson, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2014**, article en cours publication.
- [127] P. Acharya, B. Nawrot, M. Sprinzl, C. Thibaudeau and J. Chattopadhyaya, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 1531-1536.
- [128] a) P. Nissen, M. Kjeldgaard, S. Thirup, G. Polekhina, L. Reshetnikova, B. F. Clark and J. Nyborg, *Science* **1995**, *270*, 1464-1472; b) P. Nissen, S. Thirup, M. Kjeldgaard and J. Nyborg, *Structure* **1999**, *7*, 143-156.
- [129] W. J. Choi, H. R. Moon, H. O. Kim, B. N. Yoo, J. A. Lee, D. H. Shin and L. S. Jeong, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2634-2636.
- [130] S. Dey and P. Garner, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7697 - 7699.
- [131] a) K. B. Sharpless, R. F. Lauer and A. Y. Tetranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6137-6139; b) T. Wirth, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1-28.
- [132] a) M. J. Choi, G. Chandra, H. W. Lee, X. Hou, W. J. Choi, K. Phan, K. Jacobson and L. S. Jeong, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6955-6962; b) H. R. Moon, W. J. Choi, K. O. Kim and L. S. Jeong, *Tetrahedron Asym.* **2002**, *13*, 1189-1193.
- [133] B. Y. Michel, K. S. Krishnakumar and P. Strazewski, *Synlett* **2008**, 2461 - 2464.
- [134] N. Cohen, B. L. Banner, A. J. Laurenzano and L. Carozza, *Organic Syntheses* **1990**, *Coll. Vol. 7*, 297-300.
- [135] H. Ova, B. Lastdrager, J. Codée, G. Van Der Marel, H. S. Overkleeft and J. H. Van Boom, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2370-2377.
- [136] X. Yin and S. W. Schneller, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1927-1929.
- [137] P. Bertus and J. Szymoniak, *Synlett* **2007**, 1346-1356.
- [138] J. D. Williams, V. P. Kamath, P. E. Morris and L. B. Townsend, *Org. Syn.* **2005**, *82*, 75-79.
- [139] S. Jiang, G. Singh and A. S. Batsanov, *Tetrahedron Asym.* **2000**, *11*, 3873-3877.
- [140] A. Basha, M. Lipton and S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4171-4174.
- [141] J. I. Levin, E. Turos and S. M. Weinreb, *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 989-993.
- [142] T. Shimizu, K. Osako and T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2685-2688.
- [143] M. Chellat, N. Proust, M. Lauer and J. P. Stambouli, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3246-3249.
- [144] a) P. Huang, X. Zheng and X. Deng, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 9039-9041; b) G. Bélanger, R. Larouche-Gautier, F. Ménard, M. Nantel and F. Barabé, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4431-4434.
- [145] W. Liu, O. Repic and T. J. Blacklock, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2439-2441.
- [146] A. Boto, D. Hernandez, R. Hernandez, A. Montoya and E. Suarez, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 325-334.
- [147] a) K. Takeda, A. Nakajima and E. Yoshii, *Synlett* **1997**, 255-256; b) A. Weber, T. Halgren, J. Doyle, R. Lynch, P. Siegl, W. Parsons, W. Greenlee and A. Patchett, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2692-2701.
- [148] T. Belhadj, *Université Lyon 1 soutenue en 2003, dirigé par Peter Goekjian*.
- [149] a) S. Canova, V. Bellosta, A. Bigot, P. Maillier, S. Mignani and J. Cossy, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 145-148; b) J. Gras, T. Soto and J. Viala, *Tetrahedron Asym.* **1999**, *10*, 139-151.
- [150] K. Prasad and B. Swain, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2029-2039.
- [151] a) H. Takahashi, Y. Iwai, Y. Hitomi and S. Ikegami, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2401-2403; b) M. J. Seo, J. An, J. H. Shim and G. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3051-3052.
- [152] U. Joshi, S. Josse, M. Pipelier, F. Chevallier, J. Pradère, R. Hazard, R. Legroupy, F. Huet and D. Dubreuil, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1031-1033.
- [153] J. D. Albright and L. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2416-2423.
- [154] T. Naka, N. Minakawa, H. Abe, D. Kaga and A. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7233-7243.
- [155] T. Netscher and P. Bohrer, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8359-8362.

- [156] A. Palmer and V. Jager, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1293-1308.
- [157] S. Seel, T. Thaler, K. Takatsu, C. Zhang, H. Zipse, B. Straub, P. Mayer and P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4774-4777.
- [158] a) B. Lipschutz, R. Wilhem, J. Kozlowski and D. Parker, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3928-3938; b) B. Lipschutz and R. Wilhem, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7627-7634.
- [159] a) D. Burns, J. Miller, H. Chan and M. Delaney, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2125-2133; b) J. Terao, H. Todo, S. Begum, H. Kuniyasu and N. Kambe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2086-2089.
- [160] a) S. Ito, Y. Fujiwara, E. Nakamura and M. Nakamura, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4306-4309; b) A. Guérinot, S. Reymond and J. Cossy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6521-6524.
- [161] J. Terao and N. Kambe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 663-672.
- [162] G. Cahiez, C. Chaboche, C. Duplais and A. Moyeux, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 277-280.
- [163] E. Swift and E. Jarvo, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5799-5817.
- [164] N. Kambe, J. Terao, T. Iwasaki and R. Shen, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9313-9315.
- [165] L. Liu, H. Chen, X. Lu, J. Liu, J. Liang, Z. Zhang and C. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11124-11127.
- [166] T. Sugiyama, H. Sugawara, M. Watanabe and K. Yamashita, *Agric. Biol. Chem.* **1984**, *48*, 1841-1844.
- [167] A. Chattopadhyay and V. R. Mamdapur, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 585-587.
- [168] a) P. Quaedflieg, B. Kesteleyn, P. Wigerinck, N. Goyvaerts, R. Jan Vijn, C. Liebregts, J. Kooistra and C. Cusan, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5917-5920; b) Z. Liu, Y. Gonq, H. Byun and R. Bittman, *New J. Chem* **2010**, *34*, 470-475.
- [169] D. Mohapatra, M. Pattanayak, P. Das, T. Pradhan and J. Yadav, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5630-5632.
- [170] W. Roush, M. Adam, A. Walts and D. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3422-3434.
- [171] N. Kagawa, M. Ihara and M. Toyota, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 875-878.
- [172] M. Tius and A. Fauq, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4131-4132.
- [173] N. Kagawa, M. Ihara and M. Toyota, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6796-6805.
- [174] S. Shafi, C. J., K. Kataoka and J. Nokami, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2957-2960.
- [175] X. Liu, X. Jiao, Q. Wu, C. Tian, R. Li and P. Xie, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3805-3807.
- [176] a) B. Schmidt, M. Pohler and B. Costisella, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7951-7958; b) T. Hanazawa, M. Koiwa, G. Hareau and F. Sato, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2659-2662.
- [177] J. McNulty, J. Nair, M. Sliwinski, L. Harrington and S. Pandey, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5669-5673.
- [178] D. Evans, E. Sjogren, J. Bartoli and R. Dow, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4957-4960.
- [179] a) K. Fleming and R. Taylor, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1728-1730; b) J. Fisher, A. Reynolds, L. Sharp and M. Sherburn, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1345-1348.
- [180] Y. Harrak, C. Barra, A. Delgado, R. Castano and A. Llebaria, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12079-12084.
- [181] A. Chattopadhyay, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6104-6107.
- [182] A. Chattopadhyay, B. Dhotare and S. Hassarajani, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6874-6878.
- [183] A. Chattopadhyay, D. Goswami and B. Dhotare, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4701-4705.
- [184] a) G. Andrews, T. Crawford and B. Bacon, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2976-2977; b) J. Vekemans, J. Boerekamp, E. Godefroi and G. Chittenden, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1985**, *104*, 266-272; c) C. Hubschwerlin, *Synt. Comm.* **1986**, 962-964.
- [185] a) R. Hoffmann and B. Kemper, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5263-5266; b) W. Roush and A. Walts, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3427-3430.
- [186] W. Roush, M. Adam and D. Harris, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2000-2003.
- [187] a) W. Roush, A. Walts and L. Hoong, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8186-8190; b) W. Roush and M. Kageyama, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4327-4330.

- [188] a) W. Roush, S. Peseckis and A. Walts, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3429-3432; b) W. Roush, D. Harris and B. Lesur, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2227-2230.
- [189] S. Goldberg and R. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 807-810.
- [190] T. Dinh, X. Du, C. Smith and R. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6773-6783.
- [191] A. Feher-Voelger, J. Borges-Gonzalez, R. Carrillo, E. Morales, J. Gonzalez-Plata and T. Martin, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4007-4022.
- [192] a) K. Prasad and A. Chandrakumar, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6312-6315; b) S. R. Vangala and A. Kamal, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1341-1347; c) C. Kumar, V. Reddy, S. Babu and M. Rao, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4382-4384.
- [193] S. Jenkinson, T. Harris and G. Fleet, *Tetrahedron Asym.* **2004**, *15*, 2667-2679.
- [194] a) K. Nicolaou, C. Gelin, J. Seo, Z. Huang and T. Umezawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9900-9907; b) Y. Hamada, S. Hara and K. Makino, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1081-1085.
- [195] R. Johnsson, R. Cukalevski, F. Dragen, D. Ivanisevic, I. Johansson, L. Petersson, E. Wettergren, K. Yam, B. Yang and U. Ellervik, *Carbohydrate research* **2008**, *343*, 2997-3000.
- [196] a) R. Johnsson, D. Olsson and U. Ellervik, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5226-5232; b) L. Jiang and T. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 355-358.
- [197] A. Reitz, S. Nortey and B. Maryanoff, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4191-4202.
- [198] a) G. Tojo and M. I. Fernandez, *Oxidation of primary Alcohols to Carboxylic Acids A guide to current Common Practice* **2007**, Chapter 6, 79-103; b) M. Shibuya, R. Doi, T. Shibuta, S. Uesugi and Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5006-5009.
- [199] a) M. Venkataiah, P. Somaiah, G. Reddipalli and N. Fadnavis, *Tetrahedron Asym.* **2009**, *20*, 2230-2233; b) L. Thomas, D. Gueyrard and P. Goekjian, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4599-4601.
- [200] O. Yonemitsu, N. Nakajima, K. Horita and R. Abe, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4139-4142.
- [201] V. Patil, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1481-1484.
- [202] K. Takao, N. Hayakawa, R. Yamada, T. Yamaguchi, H. Saegusa, M. Uchida, S. Samejima and K. Tadano, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6452-6461.
- [203] S. Chandrasekhar, S. Yaragorla, L. Sreelakshmi and R. Reddy, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5174-5183.
- [204] A. Ghosh and X. Xu, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2055-2058.
- [205] D. Williams and K. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 765-766.
- [206] M. Gesinski, K. Tadetch and S. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5342-5345.
- [207] M. Hangyou, H. Ishiyama, Y. Takahashi, T. Kubota and J. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1475-1477.
- [208] J. Yu, J. Lai, N. Balu, M. Reddy, W. Duan, E. Fogel, J. Capdevila and J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3939-3941.
- [209] S. Kiren and L. Williams, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2905-2908.
- [210] H. Acharya and Y. Kobayashi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3329-3343.
- [211] H. Boehm, S. Handa, G. Pattenden, L. Roberts, A. Blake and W. Li, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 3522-3538.
- [212] A. Furstner, T. Nagano, C. Muller, G. Seidel and O. Muller, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1452-1462.
- [213] J. Epp and T. Widlanski, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 293-295.
- [214] A. De Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi and G. Piancatelli, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974-6477.
- [215] I. Patterson and M. Tudge, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 343-347.
- [216] J. Gu, M. Okamoto, M. Terada, K. Mikami and T. Nakai, *Chem. Lett* **1992**, 1169-1172.
- [217] a) M. Reetz, K. Kessler and A. Jung, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 989-990; b) C. Castiviela, M. Diaz-de-Villegas, J. Galvez and J. Garcia, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9563-9574.
- [218] K. Mori, T. Uno and M. Kido, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4193-4204.

- [219] a) D. E. Ward, M. Sales and M. Hrapchak, *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1775-1785; b) D. E. Ward, M. Hrapchak and M. Sales, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 57-60.
- [220] a) K. Iwanami and T. Oriyama, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1324-1325; b) K. Iwanami, M. Aoyagi and T. Oriyama, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7487-7490.
- [221] K. Iwanami, M. Aoyagi and T. Oriyama, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4741-4744.
- [222] J. LaMattina and C. Mularski, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4800-4805.
- [223] a) G. Chelucci, *Tetrahedron Asym.* **1995**, *6*, 811-826; b) P. Hutin, M. Haddad and M. Larchevêque, *Tetrahedron Asym.* **2000**, *11*, 2547-2553.
- [224] a) O. Kulinkovich, A. Savchenko, S. Sviridov and D. Vasilevski, *Mendeleev Commun.* **1993**, 230-231; b) O. Kulinkovich, S. Sviridov, D. Vasilevski and T. Pritytskaya, *Zh. Org. Khim.* **1989**, *25*, 2244-2245.
- [225] O. Kulinkovich, S. Sviridov and D. Vasilevski, *Synthesis* **1991**, 234.
- [226] a) Y. D. Wu and Z. D. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5777-5786; b) D. G. Kananovich and O. Kulinkovich, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1536-1547; c) O. G. Kulinkovich, D. A. Vasilevski, A. I. Savchenko and S. V. Sviridov, *Zh. Org. Khim.* **1991**, *27*, 1428-1430.
- [227] O. Kulinkovich, N. Masalov, V. Tyvorskii, D. De Kimpe and M. Keppens, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1095-1096.
- [228] A. Bekish, V. Isakov and O. Kulinkovich, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6979-6981.
- [229] S. Denmark and L. Marcin, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1675-1686.
- [230] B. Achmatowicz, P. Jankowski and J. Wicha, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5589-5592.
- [231] H. Vnekatesan, M. C. Davic, Y. Altas, J. P. Snyder and D. C. Liotta, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3653-3661.
- [232] I. L. Lysenko, A. V. Bekish and O. G. Kulinkovich, *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 875-879.
- [233] A. V. Brekish, K. N. Prokhorevich and O. G. Kulinkovich, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5069-5075.
- [234] V. N. Kovalenko, N. V. Masalov and O. G. Kulinkovich, *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 1318-1324.
- [235] I. Haym and M. Brimble, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7649-7665.
- [236] E. J. Corey, S. A. Rao and M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9345-9346.
- [237] V. I. Tyvorskii, D. A. Astashko and O. G. Kulinkovich, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1473-1479.
- [238] D. A. Astashko, O. G. Kulinkovich and V. I. Tyvorskii, *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 719-723.
- [239] O. G. Kulinkovich and O. L. Epstein, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3757-3758.
- [240] O. G. Kulinkovich and O. L. Epstein, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1823-1826.
- [241] K. A. Keaton and A. J. Phillips, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2717-2719.
- [242] K. Keaton and A. J. Phillips, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1083-1086.
- [243] a) H. Kende, *Ann. Rev. Plant Physiol.* **1993**, *44*, 283 - 307; b) S. F. Yang and N. E. Hoffman, *Ann. Rev. Plant Physiol.* **1984**, *35*, 155 -189.
- [244] a) V. Butz and E. Vilsmaier, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6031 -6044; b) J. Seibel, E. Vilsmaier, K. Frçhlich, G. Maas and R. Wagemann, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 715 -730; c) E. Vilsmaier, R. Adam, P. Altmeier, J. Fath, H. J. Scherer, G. Maas and O. Wagner, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6683 -6696; d) E. Vilsmaier, C. Tetzlaff, V. Butz and G. Maas, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8133 -8144.
- [245] T. Kienzler, P. Strazewski and C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1078-1084.
- [246] V. Chaplinski and A. De Meijere, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 413-415.
- [247] A. De Meijere, C. Williams, A. Kourdioukov, A. Sviridov, V. Chaplinski, M. Kordes, A. Savchenko, C. Stratmann and M. Noltemeyer, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3789-3801.
- [248] A. De Meijere, V. Chaplinski, H. Winsel, M. Kordes, B. Stecker, V. Gazizova, A. Savchenko, R. Boese and F. Schill, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13862-13875.
- [249] A. D. Meijere, S. I. Kozhushkov and A. I. Savchenko, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 2033-2055.
- [250] C. Faler and M. Joullié, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1987-1990.

- [251] a) S. Kozhushkov, R. Langer, D. Yufit, J. Howard, H. Schill, D. Demus, K. Miyazawa and A. De Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 289-303; b) V. Chaplinski, H. Winsel, M. Kordes and A. De Meijere, *Synlett* **2011**, 111-114.
- [252] J. Lee and J. K. Cha, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1584-1585.
- [253] S. Wiedemann, D. Frank, H. Winsel and A. De Meijere, *Org. Lett.* **2003**, 5, 753-755.
- [254] P. Bertus and J. Szymoniak, *Chem. Commun.* **2001**, 1792-1793.
- [255] P. Bertus and J. Szymoniak, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7133-7136.
- [256] P. Bertus, C. Menant, C. Tanguy and J. Szymoniak, *Org. Lett.* **2008**, 10, 777-780.
- [257] P. Bertus and J. Szymoniak, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3965-3968.
- [258] a) C. Laroche, J. Behr, S. J., P. Bertus, C. Schutz, P. Vogel and R. Plantier-Royon, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 4047-4054; b) C. Laroche, D. Harakat, P. Bertus and J. Szymoniak, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3482-3487; c) C. Laroche, R. Plantier-Royon, J. Szymoniak, P. Bertus and J. Behr, *Synlett* **2006**, 223-226.
- [259] P. Bertus and J. Szymoniak, *Synlett* **2003**, 265-267.
- [260] R. P. Hanzlik and R. H. Tullman, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2048-2052.
- [261] L. Larquetoux, N. Ouhamou, A. Chiaroni and Y. Six, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4654-4662.
- [262] C. Kaiser, A. Burger, L. Zirngibl, C. S. Davis and C. L. Zirkle, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 768-773.
- [263] P. N. Confalone and E. M. Huie, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2994-2997.
- [264] a) L. Larquetoux, J. A. Kowalska and Y. Six, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3517-3525; b) M. E. Kuehne and J. C. King, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 304-311.
- [265] a) J. Lee, C. Kang, H. Kim and J. Cha, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 291-292; b) J. U, J. Lee and J. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5233-5236.
- [266] F. Lecornué and J. Ollivier, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3600-3604.
- [267] a) F. Lecornué, R. Paugam and J. Ollivier, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2589-2598; b) F. Lecornué and J. Ollivier, *Synlett* **2004**, 1613-1615.
- [268] M. Jida and J. Ollivier, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 4041-4049.
- [269] a) H. Lee, M. Sung, S. Blackstock and J. Cha, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11322-11324; b) J. Lee and J. Cha, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1584-1585.
- [270] G. Tebben, K. Rauch, C. Stratmann, C. Williams and A. De Meijere, *Org. Lett.* **2003**, 5, 483-485.
- [271] C. Madelaine, N. Ouhamou, A. Chiaroni, E. Vedrenne, L. Grimaud and Y. Six, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 64, 8878-8898.
- [272] M. Gensini, S. Kohushkov, D. Yufit, J. Howard, M. Es-Sayed and A. De Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2499-2507.
- [273] B. Cao, D. Xiao and M. Joullie, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1799-1801.
- [274] M. Gensini and A. De Meijere, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 785-790.
- [275] C. Laroche, P. Bertus and J. Szymoniak, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2485-2487.
- [276] D. Astashko, H. Lee, D. Bobrov and J. Cha, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5528-5532.
- [277] a) M. Reetz, J. Westermann, R. Steinbach, B. Wenderoth, R. Peter, R. Ostarek and S. Maus, *Chem. Ber.* **1985**, 118, 1421-1440; b) M. Rausch and H. Gordon, *J. Organomet. Chem.* **1974**, 74, 85-90.
- [278] A. Wolan and Y. Six, *Tetrahedron* **2010**, 66, 15-61.
- [279] G. Malik, A. Ferry, X. Guinchard, T. Cresteil and D. Crich, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 2168-2179.
- [280] S. Schneller and W. Ye, *Biorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 5315-5318.

Chapitre 4 : Partie Expérimentale : Description des composés synthétisés

Conditions générales

Les solvants nécessaires pour des réactions anhydres ont été distillés avant l'emploi selon les méthodes classiques :

- Le THF et le toluène sur un mélange sodium-benzophénone ;
- Le Dichlorométhane et le méthanol sur l'hydruure de calcium.

Les chromatographies analytiques sur couche mince sont réalisées sur des feuilles d'aluminium recouvertes de silice Merck 60F₂₅₄ (épaisseur 0.2 mm). Les produits sont révélés à l'aide de la lampe UV (254nm) puis par une solution aqueuse de KMnO₄ ou H₂SO₄ ou avec une solution d'acide phosphomolybdique. Les chromatographies sur colonne ont été réalisées avec du gel de silice Merck 60 (40-63 µm).

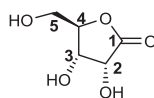
Les spectres RMN (Résonance Magnétique Nucléaire) sont enregistrés à 300MHz, 400MHz ou 500MHz pour le proton et à 75MHz, 100MHz, 125MHz pour le carbone sur des spectromètres Bruker (DRX300, ALS400 et DRX500) et à 188MHz pour le fluor sur un spectromètre Bruker (ALS300). Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) et les constantes de couplage (J) en hertz (Hz). Le tétraméthylsilane (TMS) est pris comme référence interne. La multiplicité des signaux est indiquée par une minuscule : singulet (s), doublet (d), doublet de doublet (dd), doublet de doublet dédoublé (ddd), doublet de doublet de doublet de doublet (dddd), doublet de doublet de triplet (ddt), triplet (t), quadruplet (q), et multiplet (m). La multiplicité des signaux ¹³C est, lorsqu'elle est précisée, déterminée par le spectre ¹³C DEPT. Des expériences COSY, HSQC, HMBC et NOESY ont été réalisées afin d'attribuer les signaux. Les multiplicités apparentes sont données entre crochets dans le cas échéant.

Les spectres de masse ont été obtenus à l'aide d'un spectromètre TermFinnigan MAT 95XL, au centre de spectrométrie de Masse de l'UMR 5246, à l'Université Claude Bernard Lyon 1, par le Dr Florian Albrieux.

Les pouvoirs rotatoires optiques sont mesurés au moyen d'un polarimètre Perkin-Elmer, à l'aide du sodium et sont déterminés par la relation suivante :

$[\alpha]_D = \alpha_{lu} / (c \cdot l)$ ou α_{lu} est le pouvoir rotatoire lu sur l'appareil, c la concentration de l'échantillon en g / ml et l, la longueur de la cuve en dm (1 dm).

Synthèse de D-ribonolactone (**5a**)



Dans un tricol de 100 ml est chargé du D-ribose (9,26 g, 61,7 mmol, 1,0 eq) et du sodium bicarbonate (10,36 g, 0,123 mmol, 2,0 eq). Le solide est mis en suspension dans 60 ml d'H₂O distillée puis le mélange est agité pendant 15 min à RT pour solubiliser l'ensemble des solides. Le brome (3,3 ml, 64 mmol, 1,05 eq) est ajouté par l'intermédiaire d'une ampoule de coulée isobare via un léger goutte-à-goutte tout en maintenant la température en dessous de 5°C. Le milieu est remonté à RT et agité durant 1h supplémentaire avant de neutraliser l'excès de brome (ie la couleur jaune) par du sodium bisulfite (0,60 g, 5,79 mmol). La solution redevenue incolore est concentrée et le résidu solide obtenu est dilué dans 40 ml d'EtOH absolu puis chauffé au bain – marie pendant 30 min avant d'être filtré à chaud. Le solide est lavé avec 40 ml d'EtOH supplémentaire. Les filtrats combinées sont laissés au réfrigérateur pendant une nuit puis filtrés de nouveau. Après séchage la ribonolactone **5a** est obtenue sous forme de solide blanc (6,7 g, 45,3 mmol, 73%). A noter qu'une seconde fraction à partir de la solution mère peut être isolée.

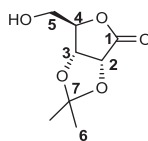
RMN ¹H de la D-ribonolactone (DMSO-d₆, 300MHz)

δ = 3,57 (2H, dd, ³J_{H5-OH5} = 5,4Hz, ³J_{H5-H4} = 3,9Hz, H5), 4,11 (1H, dd, ³J_{H2-H3} = 5,1Hz, ³J_{H2-OH2} = 3,9Hz, H2), 4,22 (1H, t, ³J_{H4-H5} = 3,6Hz, H4), 4,42 (1H, dd, ³J_{H3-OH3} = 7,5Hz, ³J_{H3-H2} = 5,4Hz, H3), 5,15 (1H, t, ³J_{OH5-H5} = 5,4Hz, OH5), 5,36 (1H, d, ³J_{OH2-H2} = 3,6Hz, OH2), 5,74 (1H, d, ³J_{OH3-H3} = 7,5Hz, OH3).

RMN ¹³C de la D-ribonolactone (DMSO-d₆, 75MHz)

δ = 60,52 (C5), 68,65 (C2), 69,31 (C3), 85,46 (C4), 176,57 (C1).

Synthèse du (3aR,6R,6aR)-6-(hydroxyméthyl)-2,2-diméthyl-2,3-dihydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4(3aH)-one (**5**)



Dans un ballon de 100 ml est mis en suspension la D-ribonolactone (4,9 g, 20,6 mmol, 1,0 eq) dans de l'acétone pour synthèse (62 ml) puis est ajouté 1,6 ml d'H₂SO₄ concentré. Le mélange est agité durant 3h à RT et suivi par CCM (Eluant AE/EP = 1/2). Une fois le milieu acide neutralisé avec une solution saturée de NaHCO₃, le mélange est filtré sur Célite, et le filtrat est concentré. Le produit **5** (3,42 g, 18,33 mmol, 89%) est obtenu par cristallisation dans EtOH sous forme de solide blanc. (R_f = 0,3 dans AE/EP = 1/2).

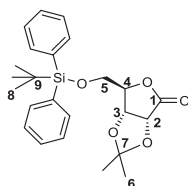
RMN ¹H du **5** (CDCl₃, 300MHz)

$\delta = 1,38$ (3H, s, H6), 1,47 (3H, s, H6'), 2,49 (1H, br, OH), 3,81 (1H, dd, $^2J_{H5a-H5b} = 12,3\text{Hz}$, $^3J_{H5a-H4} = 1,8\text{Hz}$, H5a), 4,00 (1H, dd, $^2J_{H5b-H5a} = 12,3\text{Hz}$, $^3J_{H5b-H4} = 2,1\text{Hz}$, H5b), 4,63 (1H, pt, $^3J_{H4-H5b} = ^3J_{H4-H5a} = 2,1\text{Hz}$, H4), 4,78 (1H, d, $^3J_{H3-H2} = 5,4\text{Hz}$, H3), 4,83 (1H, d, $^3J_{H2-H3} = 5,4\text{Hz}$, H2).

RMN ^{13}C du **5** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 25,43$ (C6), 26,74 (C6'), 61,89 (C5), 75,67 (C2), 78,35 (C3), 82,93 (C4), 113,14 (C7), 175,22 (C1).

Synthèse du (3aR,6R,6aR)-6-(((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyldihydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4(3aH)-one (**3a**)



Dans un ballon de 100 ml est mis sous argon, le composé **5** (1 g, 5,3 mmol, 1,0 eq), puis dilué dans du DMF anhydre (11 ml). L'imidazole (0,72 g, 10,6 mmol, 2,0 eq) et le TBDPSCl (1,63 ml, 6,2 mmol, 1,2 eq) sont ensuite rajoutés au mélange. La réaction est ensuite agitée à RT pendant la nuit puis hydrolysée à l'aide d' H_2O distillée (5 ml). La phase aqueuse est extraite à AE (3*10 ml) puis les phases organiques combinées sont lavées avec H_2O distillée (5*5 ml), puis à la saumure (2*5 ml), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées sur coton et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par recristallisation ans EtOH pour donner le composé **3a** (2,05 g, 4,8 mmol, 92%) sous forme de solide blanc cristallin ($R_f = 0,39$ dans AE/EP = 0,5/9,5).

MS (ESI^+) : $m/z = 449,2$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$

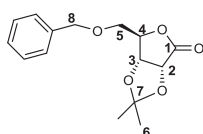
RMN ^1H du **3a** (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 1,04$ (9H, s, H8), 1,40 (3H, s, H6), 1,49 (3H, s, H6'), 3,75 (1H, dd, $^2J_{H5a-H5b} = 11,4\text{Hz}$, $^3J_{H5a-H4} = 1,5\text{Hz}$, H5a), 3,92 (1H, dd, $^2J_{H5b-H5a} = 11,4\text{Hz}$, $^3J_{H5b-H4} = 2,4\text{Hz}$, H5b), 4,58 (1H, pt, $^3J_{H4-H5a} = ^3J_{H4-H5b} = 1,8\text{Hz}$, H4), 4,73 (1H, d, $^3J_{H2-H3} = 5,7\text{Hz}$, H2), 4,90 (1H, d, $^3J_{H3-H2} = 5,7\text{Hz}$, H3), 7,35-7,65 (10H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **3a** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 19,01$ (C8), 25,53 (C6), 26,76 (C6') 31,76 (C9), 63,51 (C5), 75,77 (C3), 78,38 (C2), 82,29 (C4), 113,03 (C7), 127,92 (2*C-(o, m)-Ph), 130,14 (2*C-(o, m)-Ph), 131,57 (2*C-(p)-Ph), 132,33 (4*C-(o, m)-Ph), 135,31 (Cipso), 135,54 (Cipso), 174,0 (C1).

Synthèse du (3aR,6R,6aR)-6-((benzyloxy)methyl)-2,2-dimethyldihydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4(3aH)-one (**3b**)



Dans un ballon de 50 ml est chargé le composé **5** (0,27 g, 1,33 mmol, 1,0 eq) sous argon, puis il est dilué dans 2,5 ml de DMF anhydre. A cette solution à 0°C est ajouté le BnBr (0,3 ml, 1,60 mmol, 1,2 eq) suivi en plusieurs portions par NaH (0,07 g, 1,73 mmol, 1,3 eq). Le mélange est remonté à RT pour une durée de 16h puis hydrolysé avec H₂O distillée (5 ml). La phase aqueuse est extraite à AE (4*10 ml) et les phases organiques combinées sont lavées à l'eau distillée (5*5 ml), puis à la saumure (10 ml), séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par colonne (Eluant EP/AE = 3/1) pour donner **3b** (0,37 g, 1,34 mmol, 94%) sous forme d'huile incolore visqueuse.

MS (ESI⁺) : m/z = 301,1 [M+Na]⁺

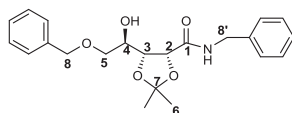
RMN ¹H du **3b** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,38 (3H, s, H6), 1,48 (3H, s, H7), 3,68 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 10,8Hz, ³J_{H5a-H4} = 1,8Hz, H5a), 3,73 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 10,8Hz, ³J_{H5b-H4} = 2,1Hz, H5b), 4,47 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 11,7Hz, H8a), 4,57 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 11,7Hz, H8b), 4,66 (1H, pt, ³J_{H4-H5a} = ³J_{H4-H5b} = 2,1Hz, H4), 4,72 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 5,4Hz, H2), 4,79 (1H, d, ³J_{H3-H2} = 5,4Hz, H3), 7,22-7,40 (5H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **3b** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 25,98 (C6), 26,87 (C6'), 69,09 (C5), 74,93 (C8), 75,76 (C3), 78,46 (C2), 81,14 (C4), 113,20 (C7), 127,74 (2*C-(o, m)-Ph), 128,19 (C-(p)-Ph), 128,70 (2*C-(o, m)-Ph), 137,02 (Cipso), 174,48 (C1).

Synthèse du (4R,5R)-N-benzyl-5-((R)-2-(benzyloxy)-1-hydroxyethyl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-carboxamide (**10b**)



Une solution de lactone **3b** (0,1 g, 0,36 mmol, 1,0 eq), triéthylamine (0,15 ml, 1,08 mmol, 3,0 eq) et NHBN₂ (0,12 ml, 1,08 mmol, 3,0 eq) dans le THF anhydre sous argon est chauffée à reflux durant 18h. Ensuite le mélange réactionnel est versé dans 30 ml d'H₂O distillée, et la phase aqueuse est extraite à AE (3*10 ml). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution de HCl 5% (15 ml) puis avec H₂O distillée (15 ml) et enfin avec de la saumure (15 ml). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 2/8) pour donner l'amide **10b** (0,13 g, 0,26 mmol, 72%) sous forme de cristal incolore.

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₂₂H₂₇NO₅ 385,1889; trouvée 385,1877

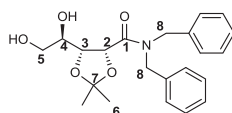
RMN ¹H du **10b** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,38 (3H, s, H6), 1,46 (3H, s, H6'), 3,65 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 10,2Hz, ³J_{H5a-H4} = 5,1Hz, H5a), 3,73-3,81 (2H, m, H4 + H5b), 4,45 (1H, dd, ²J_{H8'a-H8'b} = 15,0Hz, ³J_{H8'a-NH} = 6,0Hz, H8'a), 4,51-4,73 (5H, m, H2 + H3 + 2*H8 + H8'b), 5,02 (1H, br, NH), 7,11-7,40 (10H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **10b** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 24,63 (C6), 27,04 (C6'), 43,17 (C8'), 70,19 (C4), 71,26 (C5), 73,36 (C8), 76,94 (C2), 77,71 (C3), 110,34 (C7), 127,40 (C-(p)-Ph), 127,52 (2*C-(o, m)-Ph), 127,58 (2*C-(o, m)-Ph), 127,67 (C-(p)-Ph), 128,23 (2*C-(o, m)-Ph), 128,82 (2*C-(o, m)-Ph), 137,23 (Cipso), 138,35 (Cipso), 171,37 (C1).

Synthèse du (4R,5R)-N,N-dibenzyl-5-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-carboxamide (**10c**)



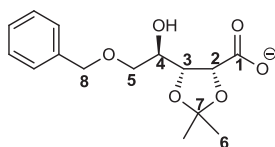
Dans un ballon de 50 ml est chargé de la dibenzylamine (0,27 ml, 1,41 mmol, 3,0 eq) après avoir été coévaporé deux fois au toluène (2*5 ml). Le ballon est mis sous atmosphère d'argon puis dilué dans 4 ml de THF anhydre. A cette solution est ajouté 1,32 ml de DIBALH (1,0M, 1,32 mmol, 3,0 eq). Une fois l'ajout effectué la réaction est agitée pendant 2h à 0°C. Le ballon est relié à un autre ballon contenant la lactone **3a** (0,2 g, 0,47 mmol, 1 eq) diluée dans 4 ml de THF sous argon. Dans le ballon contenant l'ion dibenzylamidure à -20°C est ajoutée la lactone goutte-à-goutte à l'aide d'une canule. Une fois l'ajout terminé la réaction est agitée durant 3h supplémentaires à -20°C suivie de 2h à RT. Le mélange est ensuite traité avec une solution de tartrate de sodium et de potassium saturée puis laissé agiter durant la nuit. Il est ensuite filtré et la phase aqueuse est extraite à AE (3*5 ml). Les phases organiques combinées sont lavées à l'acide citrique puis à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton, et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 5/5) pour obtenir **10c** (35 mg, 0,09 mmol, 19%) sous forme d'huile incolore.

MS (ESI⁺) : m/z = 408,2 [M + Na]⁺

RMN ¹H du **10c** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,40 (3H, s, H6), 1,42 (3H, s, H6'), 3,08 (2H, br, 2*OH), 3,67 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 11,7Hz, ³J_{H5a-H4} = 5,7Hz, H5a), 3,76 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 11,7Hz, ³J_{H5b-H4} = 4,8Hz, H5b), 3,98 (1H, m, H4), 4,48 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 15,0Hz, H8a), 4,78 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 15,0Hz, H8b), 4,66 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 16,2Hz, H8'a), 4,72 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 16,2Hz, H8'b), 4,73 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 7,5Hz, H2), 4,80 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 7,5Hz, ³J_{H3-H4} = 5,1Hz, H3), 7,14-7,42 (10H, m, Ph-H).

Synthèse du potassium (4R,5R)-5-((R)-2-(benzyloxy)-1-hydroxyethyl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-carboxylate (**13**)



La lactone **3b** (2,02 g, 7,3 mmol, 1,0 eq) est dilué dans du MeOH à RT. A ce mélange sous agitation est ajouté du K₂CO₃ (1,5 g, 10,8 mmol, 1,5 eq) et le mélange est chauffé pendant 2h à 65°C, contrôlé

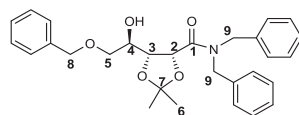
par CCM (Eluant AE/EP =2/8). La réaction terminée, le mélange est refroidi et filtré sur Célite puis le MeOH est évaporé pour donner **13** (2,44 g, 7,3 mmol, 100%) sous forme de solide.

MS (ESI⁻) : m/z = 295,0 [M]

RMN ¹H du **13** (MeOD, 300MHz)

δ = 1,32 (3H, s, H6), 1,47 (3H, s, H6'), 3,60 (1H, dd, ³J_{H5a-H4} = 6,0Hz, ²J_{H5a-H5b} = 10,2Hz, H5a), 3,73 (1H, dd, ³J_{H5b-H4} = 2,4Hz, ²J_{H5b-H5a} = 10,2Hz, H5b), 3,81 (1H, ddd, ³J_{H4-H5b} = 2,4Hz, ³J_{H4-H5a} = 6,3Hz, ³J_{H4-H3} = 8,4Hz, H4), 4,32 (1H, ³J_{H3-H2} = 7,2Hz, ³J_{H3-H4} = 8,4Hz, H3), 4,55 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,3Hz, H8a), 4,60 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 7,2Hz, H2), 4,61 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,3Hz, H8b), 7,22-7,42 (5H, m, Ph-H).

Synthèse du (4R,5R)-N,N-dibenzyl-5-((R)-2-(benzyloxy)-1-hydroxyethyl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-carboxamide (**14**)



Dans un ballon de 50 ml est chargé de la dibenzylamine (0,53 ml, 2,8 mmol, 4,0 eq) après avoir été coévaporé deux fois au toluène (2*5 ml). Le ballon est mis sous atmosphère d'argon puis dilué dans 4 ml de THF anhydre. A cette solution est ajouté 1,75 ml de DIBALH (1,2M, 2,1 mmol, 3 eq). Une fois l'ajout effectué la réaction est agitée pendant 2h à 0°C. Le ballon est relié à un autre ballon contenant la lactone **3b** (0,2 g, 0,7 mmol, 1 eq) dilué dans 6 ml de THF sous argon. Dans le ballon contenant l'ion dibenzylamidure à -20°C est ajoutée la lactone goutte-à-goutte à l'aide d'une canule. Une fois l'ajout terminé la réaction est agitée durant 3h supplémentaires suivi de 2h à RT. Le mélange est ensuite traité avec une solution de tartrate de sodium et de potassium saturée. Le mélange est laissé agiter durant la nuit puis filtré sur fritté et la phase aqueuse est extraite a AE (3*5 ml). Les phases organiques combinées sont lavées à l'acide citrique puis à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton, et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 1,5/8,5) pour obtenir **14** (0,15 g, 0,37 mmol, 47%) sous forme de solide cristallin.

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₂₉H₃₃NNaO₅ 485,2251; trouvée 498,2253

[α]_D = 12,0 (c 5,94 - CH₂Cl₂)

RMN ¹H du **14** (CDCl₃, 300MHz)

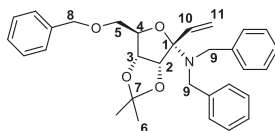
δ = 1,32 (3H, s, H6), 1,58 (3H, s, H6'), 3,02 (1H, br, OH), 3,60 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,9Hz, ³J_{H5a-H4} = 5,7Hz, H5a), 3,73 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,9Hz, ³J_{H5b-H4} = 3,0Hz, H5b), 4,12 (1H, m, H4), 4,18 (1H, d, ²J_{H9a-H9b} = 14,4Hz, H9a), 4,26 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 8,7Hz, ³J_{H3-H2} = 6,3Hz, H3), 4,38 (1H, d, ²J_{H9'a-H9'b} = 14,4Hz, H9'a), 4,57 (2H, s, H8), 4,68 (1H, d, ²J_{H9'b-H9'a} = 14,4Hz, H9'b), 4,97 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 6,3Hz, H2), 5,02 (1H, d, ²J_{H9b-H9a} = 14,4Hz, H9b), 7,18-7,40 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **14** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 25,74 (C6), 27,15 (C6'), 48,79 (C9), 49,71 (C9'), 68,89 (C4), 71,77 (C5), 73,46 (C8), 74,63 (C2), 77,87 (C3), 110,58 (C7), 126,73 (2*C-(o, m)-Ph), 127,60 (C-(p)-Ph), 127,76 (2*C-(o, m)-Ph), 127,80 (C-(p)-Ph), 127,83 (C-(p)-Ph), 128,52 (2*C-(o, m)-Ph), 128,64 (2*C-(o, m)-Ph), 128,73

(2*C-(o, m)-Ph), 129,07 (2*C-(o, m)-Ph), 136,26 (Cipso), 137,01 (Cipso), 138,17 (Cipso), 169,68 (C1).

Synthèse du (3aR,4S,6R,6aR)-N,N-dibenzyl-6-((benzyloxy)methyl)-2,2-diméthyl-4-vinyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-amine (**19**)



Dans un ballon de 50 ml sous argon est dilué le composé **14** (0,1 g, 0,21 mmol, 1 eq) dans du THF anhydre. A 0°C est ajouté de la triéthylamine (0,046 ml, 0,32 mmol, 1,5 eq) suivi de MsCl (0,022 ml, 0,32 mmol, 1,5 eq). Après avoir caractérisé la présence du mésylate par CCM (Eluant AE/EP = 3/7) par comparaison avec le réactif de départ, la solution est refroidie de nouveau afin d'ajouter le bromure de vinylmagnésium (0,60 ml, 0,42 mmol, 2, eq). La réaction semble exothermique. Après 2h, la solution est neutralisée avec (5 ml) d'H₂O distillée. La phase aqueuse est extraite au DCM (3*5 ml) et les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 0,5/9,5) pour isoler le composé **19** (70 mg, 0,14 mmol, 69%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₃₁H₃₆NO₄ 486,2639; trouvée 483,2614

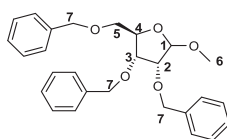
RMN ¹H du **19** (CDCl₃, 500MHz)

δ = 1,20 (3H, s, H6), 1,39 (3H, s, H6'), 3,54 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 10,0Hz, ³J_{H5a-H4} = 6,0Hz, H5a), 3,73 (2H, d, ²J_{H9a-H9b} = 15,0Hz, H9a), 3,81 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 10,0Hz, ³J_{H5b-H4} = 6,0Hz, H5b), 3,88 (2H, d, ²J_{H9b-H9a} = 15,0Hz, H9b), 4,27 (1H, m, H4), 4,53 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,0Hz, H8a), 4,57 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,0Hz, H8b), 4,63-4,66 (2H, m, H2 + H3), 5,46 (1H, dd, ³J_{H11a-H10} = 11,0Hz, ²J_{H11a-H11b} = 2,5Hz, H11a), 5,56 (1H, dd, ³J_{H11b-H10} = 17,5Hz, ²J_{H11b-H10} = 2,5Hz, H11b), 6,00 (1H, ³J_{H10-H11a} = 17,5Hz, ³J_{H10-H11a} = 11,0Hz, H10), 7,10-7,40 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **19** (CDCl₃, 125MHz)

δ = 25,25 (C6), 26,19 (C6'), 54,04 (2*C9), 68,13 (C5), 73,44 (C8), 77,64 (C4), 81,69 (C3), 84,34 (C2), 100,59 (C1), 112,71 (C7), 118,35 (C11), 126,70 (2*C-(p)-Ph), 127,64 (C-(p)-Ph), 127,82 (2*C-(o, m)-Ph), 128,11 (4*C-(o, m)-Ph), 128,43 (2*C-(o, m)-Ph), 128,72 (4*C-(o, m)-Ph), 131,23 (C10), 138,61 (Cipso), 140,73 (2*Cipso).

Synthèse du (2R,3R,4R)-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)méthyl)-5-méthoxytetrahydrofuran (**21**)



A 0°C est ajouté 0,5 ml d'H₂SO₄ concentré à une solution de D-ribose (5 g, 33,3 mmol, 1 eq) dilué dans le méthanol (100 ml). Le mélange est laissé au réfrigérateur pendant 20h puis le milieu acide est neutralisé à l'aide d'une résine Dowex basique. La solution obtenue est ensuite concentrée et le sirop

obtenu est filtré sur colonne de silice pour obtenir un mélange ($\alpha/\beta = 1/16$, 5,07 g, 30,9 mmol, 93%) de α -méthylribofuranose et β -méthylribofuranose sous forme d'huile visqueuse incolore. Le ribofuranose est ensuite dilué sous argon dans du DMF anhydre (150 ml). A 0°C et sous agitation est ajouté le BnBr (10,5 ml, 84,0 mmol, 3,5 eq) suivi de NaH (4,1 g, 96,0 mmol, 4,0 eq) en plusieurs portions. Une fois l'ajout terminé, le mélange est progressivement remonté à RT pour une nuit et contrôlé par CCM (Eluant AE/EP = 2/8). La réaction est ensuite hydrolysée avec H₂O distillée (30 ml) à 0°C puis les phases aqueuses sont extraites à AE (3*40 ml) et les phases organiques combinées sont lavées avec H₂O distillée (5*20 ml) puis à la saumure (2*20 ml), séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton et concentrées. Le composé **21** (7,0 g, 16,1 mmol, 48%) est obtenu sous forme d'huile incolore après une filtration sur gel de silice (Eluant AE/EP = 1/9)

RMN ¹H du **β -21** (CDCl₃, 300MHz)

$\delta = 3,31$ (1H, s, H6), $3,51$ (1H, dd, $^2J_{H5a-H5b} = 10,6\text{Hz}$, $^3J_{H5a-H4} = 5,7\text{Hz}$, H5a), $3,61$ (1H, dd, $^2J_{H5b-H5a} = 10,6\text{Hz}$, $^3J_{H5b-H4} = 3,8\text{Hz}$, H5b), $3,84$ (1H, d, $^3J_{H2-H3} = 4,5\text{Hz}$, H2), $4,01$ (1H, dd, $^3J_{H3-H4} = 10,4\text{Hz}$, $^3J_{H3-H2} = 4,0\text{Hz}$, H3), $4,43$ (1H, m, H4), $4,45$ (1H, d, $^2J_{H7a-H7b} = 12,0\text{Hz}$, H7a), $4,55$ (2H, d, $^2J_{H7b-H7a} = ^2J_{H7'a-H7'b} = 12,0\text{Hz}$, H7b + H7'a), $4,58$ (1H, d, $^2J_{H7'b-H7'a} = 12,0\text{Hz}$, H7'b), $4,61$ (1H, d, $^2J_{H7''a-H7''b} = 12,2\text{Hz}$, H7''a), $4,67$ (1H, d, $^2J_{H7''b-H7''a} = 12,2\text{Hz}$, H7''b), $4,92$ (1H, s, H1), 7,24-7,38 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **β -21** (CDCl₃, 75MHz)

$\delta = 55,02$ (C6), 71,34 (C5), 72,17 (C7), 72,31 (C7), 73,14 (C7), 78,41 (C4), 79,67 (C3), 80,36 (C2), 106,27 (C1), 127,35-128,29 (15*C-(o,m,p)-Ph), 128,33 (Cipso), 137,81 (Cipso), 138,34 (Cipso).

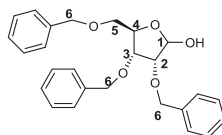
RMN ¹H de l' **α -21** (CDCl₃, 300MHz)

$\delta = 3,35$ (1H, dd, $^2J_{H5a-H5b} = 10,4\text{Hz}$, $^3J_{H5a-H4} = 4,1\text{Hz}$, H5a), $3,46$ (1H, dd, $^2J_{H5b-H5a} = 10,4\text{Hz}$, $^3J_{H5b-H4} = 4,2\text{Hz}$, H5b), $3,46$ (3H, s, H6), $3,77$ (1H, dd, $^3J_{H2-H3} = 6,9\text{Hz}$, $^3J_{H2-H1} = 4,0\text{Hz}$, H2), $3,81$ (1H, dd, $^3J_{H3-H2} = 6,9\text{Hz}$, $^3J_{H3-H4} = 2,7\text{Hz}$, H3), $4,25$ (1H, m, H4), $4,43$ (1H, d, $^2J_{H7a-H7b} = 12,0\text{Hz}$, H7a), $4,48$ (1H, d, $^2J_{H7b-H7a} = 12,0\text{Hz}$, H7b), $4,59$ (1H, d, $^2J_{H7'a-H7'b} = 12,9\text{Hz}$, H7'a), $4,59$ (1H, $^2J_{H7''a-H7''b} = 12,0\text{Hz}$, H7''a), $4,64$ (1H, d, $^2J_{H7''b-H7''a} = 12,0\text{Hz}$, H7''b), $4,68$ (1H, d, $^2J_{H7'b-H7'a} = 12,9\text{Hz}$, H7'b), $4,88$ (1H, d, $^3J_{H1-H2} = 4,2\text{Hz}$, H1), 7,20-7,43 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C de l' **α -21** (CDCl₃, 75MHz)

$\delta = 55,02$ (C6), 71,34 (C5), 72,17 (C7), 72,31 (C7), 73,14 (C7), 78,41 (C4), 79,67 (C3), 80,36 (C2), 106,27 (C1), 127,62-128,30 (15* C-(o,m,p)-Ph), 137,82 (Cipso), 137,87 (Cipso), 138,24 (Cipso).

Synthèse du (3R,4R,5R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)tetrahydrofuran-2-ol (**21b**)



Le composé **21** (0,25 g, 0,58 mmol, 1 eq) sous forme α et β est chauffé à 100°C durant une nuit dans une solution d'acide acétique 80% (5 ml). L'acide est ensuite coévaporé avec du Toluène (6*10 ml) puis le brut est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 3/7) pour donner le produit **21b** (0,22 g, 0,53 mmol, 92%) en mélange de sucre α/β sous forme d'huile incolore.

MS (ESI⁺) : m/z = 443,3 [M+Na]⁺

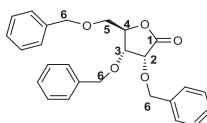
RMN ¹H du **21b** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 3,26 (0,7H, m, H5a), 3,42-3,52 (1,3H, m, H5a + H5b), 3,66 (0,7H, m, H3), 3,85 (0,7H, m, H2), 3,75-4,01 (0,6H, m, H3 + H2), 4,20-4,73 (8H, m, 6*H6 + H4 + OH), 5,29 (0,7H, m, H1), 5,25-5,40 (0,3H, m, H1), 7,22-7,36 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **21b** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 69,82 + 70,01 (C5), 72,17 + 72,35 (C6), 72,35 + 72,83 (C6), 73,41 + 73,50 (C6), 77,42 (C3), 77,68 + 77,72 (C2), 80,66 + 81,02 (C4), 96,24 + 100,32 (C1), 127,51-128,35 (15* C-(o,m,p)-Ph), 137,52 (2*Cipso), 137,94 (Cipso).

Synthèse du (3R,4R,5R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)dihydrofuran-2(3H)-one (**22**)



A une solution de **21b** (0,45 g, 1,07 mmol, 1 eq) dans le DMSO anhydre (4,5 ml) sous atmosphère d'argon à RT est ajoutée à l'aide d'une pipette de l'anhydride acétique (2,5 ml). La réaction est laissée sous agitation à RT durant un week-end et suivie par CCM (Eluant AE/EP = 3/7). Le mélange est ensuite hydrolysé avec 2 ml d'H₂O distillée puis laissé sous agitation durant deux heures supplémentaires. La phase aqueuse est extraite au DCM (3*5 ml) et les phases organiques combinées sont lavées 4 fois à l'eau distillée (4*5 ml) puis lavées à la saumure (1*15 ml), séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (AE/EP = 2/8) pour obtenir **22** (0,33 g, 0,78 mmol, 73%) sous forme d'huile visqueuse incolore.

MS (ESI⁺) : m/z = 441,2 [M+Na]⁺

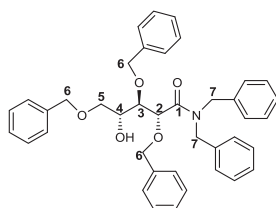
RMN ¹H du **22** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 3,56 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 11,1Hz, ³J_{H5a-H4} = 2,7Hz, H5a), 3,67 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 11,1Hz, ³J_{H5b-H4} = 3,0Hz, H5b), 4,12 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 5,7Hz, ³J_{H3-H4} = 1,8Hz, H3), 4,42 (1H, d, ²J_{H6a-H6b} = 11,7Hz, H6a), 4,44 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 5,4Hz, H2), 4,50 (1H, d, ²J_{H6'a-H6'b} = 12,0Hz, H6'a), 4,57 (1H, d, ²J_{H6b-H6a} = 11,7Hz, H6b), 4,56 (1H, ptd, ³J_{H4-H3} = 5,4Hz, ³J_{H4-H5a} = ³J_{H4-H5b} = 3,0Hz, H4), 4,72 (1H, d, ²J_{H6'b-H6'a} = 12,0Hz, H6'b), 4,76 (1H, d, ²J_{H6'a-H6'b} = 12,3Hz, H6'a), 4,96 (1H, d, ²J_{H6'b-H6'a} = 12,3Hz, H6'b), 7,16-7,42 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **22** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 68,81 (C5), 72,43 (C3), 72,79 (C6), 73,67 (C6), 73,81 (C6), 75,44 (C4), 81,85 (C2), 127,65 (2*C-(o, m)-Ph), 128,03 (C-(p)-Ph), 128,04 (2*C-(o, m)-Ph), 128,11 (C-(p)-Ph), 128,17 (C-(p)-Ph), 128,30 (2*C-(o, m)-Ph), 128,55 (2*C-(o, m)-Ph), 128,56 (2*C-(o, m)-Ph), 128,59 (2*C-(o, m)-Ph), 136,99 (Cipso), 137,18 (Cipso), 137,28 (Cipso), 172,83 (C1).

Synthèse du (2R,3R,4R)-N,N-dibenzyl-2,3,5-tris(benzyloxy)-4-hydroxypentanamide (**23**)



Le composé **22** (0,17 g, 0,28 mmol, 47%) est obtenu (après purification par une colonne AE/EP = 2/8) sous forme de solide blanc à partir du même protocole que les composés **10c** et **14**.

MS (ESI⁺) : m/z = 616,3 [MH]⁺

[α]_D = 16,43 (c 3,58 - CH₂Cl₂)

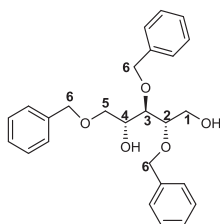
RMN ¹H du **23** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 3,21 (1H, br, OH), 3,52 (1H, d, ³J_{H5-H4} = 4,8Hz, H5), 3,92 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 6,0Hz, ³J_{H3-H4} = 5,4 Hz, H3), 4,06 (1H, m, H4), 4,17 (1H, d, ²J = 11,4Hz, H6a), 4,25-4,48 (7H, m, 4*H6 + 3*H7), 4,51 (1H, d, ²J = 11,4Hz, H6b), 4,57 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 6,0Hz, H2), 4,65 (1H, d, ²J = 14,4Hz, H7), 6,93-7,28 (25H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **23** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 49,86 (C7), 50,36 (C7'), 71,94 (C5), 72,12 (C4), 72,99 (C6), 74,42 (C6'), 74,96 (C6''), 78,03 (C2), 81,21 (C3), 127,97 (2*C-(o, m)-Ph), 128,55 (C-(p)-Ph), 128,57 (C-(p)-Ph), 128,65 (C-p-Ph), 128,68 (C-(p)-Ph), 128,87 (2*C-(o, m)-Ph), 128,89 (C-(p)-Ph), 128,97 (2*C-(o, m)-Ph), 129,01 (2*C-(o, m)-Ph), 129,32 (2*C-(o, m)-Ph), 129,39 (2*C-(o, m)-Ph), 129,41 (2*C-(o, m)-Ph), 129,61 (2*C-(o, m)-Ph), 129,71 (2*C-(o, m)-Ph), 129,79 (2*C-(o, m)-Ph), 136,57 (Cipso), 136,87 (Cipso), 137,24 (Cipso), 137,92 (Cipso), 138,15 (Cipso), 171,39 (C1).

Synthèse du (2S,3R,4R)-2,3,5-tris(benzyloxy)pentane-1,4-diol (**24**)



A une solution de **21b** (1,37 g, 3,26 mmol, 1,0 eq) dans le MeOH anhydre à 0°C sous argon est ajoutée en plusieurs portions NaBH₄ (0,50 g, 13,0 mmol, 4,0 eq). Le mélange est laissé sous agitation à RT durant plusieurs heures puis concentré et partitionné entre H₂O/AE. La phase aqueuse est extraite à AE (3*5 ml) et les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le composé **24** (1,25 g, 2,97 mmol, 91%) est obtenu sous forme d'huile incolore par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 3/7).

MS (ESI⁺) : m/z = 445,2 [M+Na]⁺

RMN ¹H du **24** (CDCl₃, 300MHz)

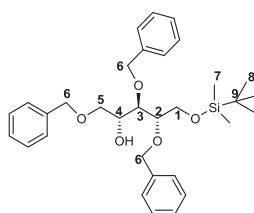
δ = 2,88 (2H, m, 2*OH), 3,61 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,6Hz, ³J_{H5a-H4} = 6,0Hz, H5a), 3,65 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,6Hz, ³J_{H5b-H4} = 3,9Hz, H5b), 3,78-3,95 (4H, m, H1 + H2 + H3), 4,05 (1H, m, H4), 4,52

(1H, d, $^2J_{H6a-H6b} = 12,0\text{Hz}$, H6a), 4,56 (1H, d, $^2J_{H6b-H6a} = 12,0\text{Hz}$, H6b), 4,59 – 4,66 (2H, m, H6'a + H6''a), 4,68 (1H, d, $^2J_{H6'b-H6'a} = 11,1\text{Hz}$, H6'b), 4,77 (1H, d, $^2J_{H6''b-H6'a} = 11,1\text{Hz}$, H6''b), 7,25-7,43 (15H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **24** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 60,99$ (C1), 70,58 (C4), 71,13 (C5), 71,99 (C7), 73,43 (C7'), 73,97 (C7''), 79,36 (C2 ou C3), 79,42 (C2 ou C3), 127,84 (3* C-(p)-Ph), 127,90 (2*C-(o, m)-Ph), 127,94 (2*C-(o, m)-Ph), 128,10 (2*C-(o, m)-Ph), 128,45 (2*C-(o, m)-Ph), 128,48 (2*C-(o, m)-Ph), 128,50 (2*C-(o, m)-Ph), 137,88 (Cipso), 138,05 (Cipso), 138,07 (Cipso).

Synthèse du (2R,3R,4S)-1,3,4-tris(benzyloxy)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)pentan-2-ol (**25**)



A une solution de **24** (0,44 g, 1,04 mmol, 1,0 eq) dans le DMF anhydre (5 ml) sous argon est ajoutée à 0°C, de l'imidazole (0,31 g, 4,55 mmol, 4,4 eq), et le TBDMSCl (0,18 g, 1,17 mmol, 1,11 eq). Le mélange est agité à RT pendant 3h et suivi par CCM (Eluant AE/EP = 1/9). De la glace est ajoutée au mélange et la phase aqueuse est extraite à AE (3*10 ml). Les phases organiques combinées sont lavées à H₂O distillée (5*5 ml), puis à la saumure (1*10 ml), séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton et concentrées. Le composé **25** (0,33 g, 0,62 mmol, 60%) est obtenu sous forme d'huile incolore par une filtration sur gel de silice (AE/EP = 0,5/9,5).

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₃₂H₄₄NaO₅Si 559,2850; trouvée 559,5846

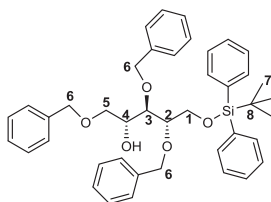
RMN ^1H du **25** (CDCl_3 , 500MHz)

$\delta = 0,07$ (6H, s, H7), 0,91 (9H, s, H8), 2,96 (1H, br, OH), 3,60 (1H, dd, $^2J_{H5a-H5b} = 10,0\text{Hz}$, $^3J_{H5a-H4} = 5,5\text{Hz}$, H5a), 3,63 (1H, dd, $^2J_{H5b-H5a} = 10,0\text{Hz}$, $^3J_{H5b-H4} = 3,5\text{Hz}$, H5b), 3,77 (1H, dd, $^3J_{H3-H2} = 6,5\text{Hz}$, $^3J_{H3-H4} = 3,5\text{Hz}$, H3), 3,79-3,83 (2H, m, H1), 3,95 (1H, m, H2), 4,02 (1H, ptd, $^3J_{H4-H5a} = 6,0\text{Hz}$, $^3J_{H4-H3} = ^3J_{H4-H5b} = 3,5\text{Hz}$, H4), 4,50 (1H, d, $^2J_{H6a-H6b} = 12,0\text{Hz}$, H6a), 4,54 (1H, d, $^2J_{H6b-H6a} = 12,0\text{Hz}$, H6b), 4,57 (1H, d, $^2J_{H6'a-H6'b} = 11,5\text{Hz}$, H6'a), 4,62 (1H, d, $^2J_{H6''a-H6'b} = 12,0\text{Hz}$, H6''a), 4,69 (1H, d, $^2J_{H6'b-H6'a} = 11,5\text{Hz}$, H6'b), 4,74 (1H, d, $^2J_{H6''b-H6'a} = 11,5\text{Hz}$, H6''b), 7,24-7,37 (15H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **25** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = -5,35$ (C7), 18,30 (C9), 25,97 (C8), 62,60 (C1), 71,06 (C4), 71,27 (C5), 72,64 (C6), 73,34 (C6'), 73,67 (C6''), 78,90 (C3), 80,63 (C2), 127,57 (C-(p)-Ph), 127,61 (C-(p)-Ph), 127,67 (C-(p)-Ph), 127,76 (2*C-(o, m)-Ph), 127,86 (2*C-(o, m)-Ph), 127,99 (2*C-(o, m)-Ph), 128,32 (2*C-(o, m)-Ph), 128,34 (2*C-(o, m)-Ph), 128,39 (2*C-(o, m)-Ph), 138,16 (Cipso), 138,48 (Cipso), 138,49 (Cipso).

Synthèse du (2R,3R,4S)-1,3,4-tris(benzyloxy)-5-((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)pentan-2-ol (**26**)



A une solution de **24** (0,45 g, 1,07 mmol, 1,0 eq) dans le DMF anhydre (6,5 ml) sous argon est ajoutée l'imidazole (0,15 g, 2,14 mmol, 2,0 eq) et le TBDPSCI (0,34 ml, 1,28 mmol, 1,2 eq) à RT. Le mélange est agité pendant 3h à cette température, puis hydrolysé avec H₂O distillée (5 ml). La phase aqueuse est extraite avec AE (3*10 ml) et les phases organiques combinées sont lavées à H₂O distillée (5*5 ml), lavées à la saumure (1*10 ml), séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton et concentrées. Le composé **26** (0,65 g, 0,99 mmol, 93%) est obtenu sous forme d'huile incolore par colonne sur gel de silice (AE/EP = 0,75/9,25).

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₄₂H₄₈NaO₅Si 683,3163; trouvée 683,3163

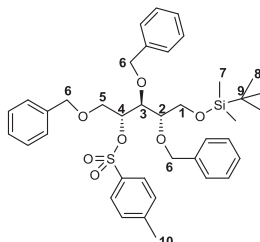
RMN ¹H du **26** (CDCl₃, 400MHz)

δ = 1,09 (9H, s, H7), 2,52 (1H, br, OH), 3,62 (2H, d, ³J_{H5-H4} = 4,8Hz, H5), 3,82-3,87 (2H, m, H2 + H3), 3,92 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 10,8Hz, ³J_{H1a-H2} = 5,2Hz, H1a), 4,01 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 10,8Hz, ³J_{H1b-H2} = 3,6Hz, H1b), 4,06 (1H, m, H4), 4,50 (1H, d, ²J_{H6a-H6b} = 12,0Hz, H6a), 4,53 (1H, d, ²J_{H6'a-H6'b} = 11,6Hz, H6'a), 4,55 (1H, d, ²J_{H6b-H6a} = 12,0Hz, H6b), 4,59 (1H, d, ²J_{H6''a-H6''b} = 11,2Hz, H6''a), 4,65 (1H, d, ²J_{H6''b-H6''a} = 11,2Hz, H6''b), 4,71 (1H, d, ²J_{H6'b-H6'a} = 11,6Hz, H6'b), 7,14-7,74 (25H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **26** (CDCl₃, 100MHz)

δ = 19,31 (C8), 27,01 (C7), 63,35 (C1), 71,31 (C5 + C4), 72,65 (C6'), 73,46 (C6), 73,85 (C6''), 78,96 (C3), 80,72 (C2), 127,65 (C-(p)-Ph), 127,70 (C-(p)-Ph), 127,79 (C-(p)-Ph), 127,82 (4*C-(o, m)-Ph), 127,85 (2*C-(o, m)-Ph), 127,95 (2*C-(o, m)-Ph), 128,04 (2*C-(o, m)-Ph), 128,42 (2*C-(o, m)-Ph), 128,44 (2*C-(o, m)-Ph), 128,51 (2*C-(o, m)-Ph), 129,82 (2*C-(p)-Ph), 133,31 (Cipso), 133,47 (Cipso), 135,80 (2*C-(o, m)-Ph), 135,88 (2*C-(o, m)-Ph), 138,24 (Cipso), 138,45 (Cipso), 138,47 (Cipso).

Synthèse du (2R,3S,4S)-1,3,4-tris(benzyloxy)-5-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)pentan-2-yl 4-methylbenzenesulfonate (**27**)



A une solution de **25** (0,10 g, 0,19 mmol, 1,0 eq) dans la Pyridine anhydre (3 ml) sous argon est ajoutée à 0°C la DMAP (47 mg, 0,38 mmol, 2,0 eq) et l'anhydride tosylique (0,37 g, 1,14 mmol, 6,0 eq). Le mélange est agité à RT pendant une nuit puis le solvant est coévaporé au toluène (5*5 ml). Le

produit **27** (0,12 g, 0,17 mmol, 89%) est obtenu sous forme d'huile incolore par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 1,5/8,5).

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₃₉H₅₀NaO₇SSi 713,2939; trouvée 713,2909

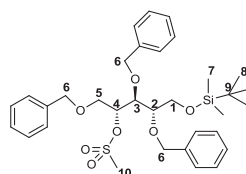
RMN ¹H du **27** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 0,03 (6H, s, H7), 0,89 (9H, s, H8), 2,33 (3H, s, H10), 3,50 (1H, ddd, ³J_{H2-H3} = 7,5Hz, ³J_{H2-H1a} = 4,8Hz, ³J_{H2-H1b} = 3,0Hz, H2), 3,68 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 10,8Hz, ³J_{H1a-H2} = 4,8Hz, H1a), 3,69 (1H, m, H5a), 3,73 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 11,1Hz, ³J_{H5b-H4} = 6,6Hz, H5b), 3,84 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 11,1Hz, ³J_{H1b-H2} = 2,7Hz, H1b), 3,98 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 7,5Hz, ³J_{H3-H4} = 2,1Hz, H3), 4,28 (2H, s, H6), 4,43 (1H, d, ²J_{H6'a-H6'b} = 11,7Hz, H6'a), 4,55 (1H, d, ²J_{H6''a-H6''b} = 11,1Hz, H6''a), 4,69 (1H, d, ²J_{H6'b-H6'a} = 11,7Hz, H6'b), 4,74 (1H, d, ²J_{H6''b-H6''a} = 11,1Hz, H6''b), 5,10 (1H, ddd, ³J_{H4-H5b} = 6,3Hz, ³J_{H4-H5a} = 4,2Hz, ³J_{H4-H3} = 2,4Hz, H4), 7,07-7,79 (19H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **27** (CDCl₃, 75MHz)

δ = -5,32 (C7), -5,25 (C7'), 18,37 (C9), 21,77 (C10), 26,02 (C8), 62,36 (C1), 68,44 (C5), 72,24 (C6), 73,06 (C6'), 74,36 (C6''), 78,46 (C3), 79,28 (C2), 82,40 (C4), 127,59 (C-(p)-Ph), 127,62 (C-(p)-Ph + 2*C-(o, m)-Ph), 127,85 (C-(p)-Ph), 127,91 (2*C-(o, m)-Ph), 128,16 (2*C-(o, m)-Ph), 128,25 (2*C-(o, m)-Ph), 128,33 (2*C-(o, m)-Ph), 128,39 (2*C-(o, m)-Ph), 128,45 (2*C-(o, m)-Ph), 129,60 (2*C-(o, m)-Ph), 134,01 (Cipso), 138,07 (Cipso), 138,13 (Cipso), 138,46 (Cipso), 144,36 (Cipso).

Synthèse du (2R,3S,4S)-1,3,4-tris(benzyloxy)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)pentan-2-yl methanesulfonate (**28**)



A une solution de **25** (0,15 g, 0,28 mmol, 1,0 eq) dans le DCM anhydre à 0°C et sous argon est ajoutée la triéthylamine (57 mg, 0,56 mmol, 2,0 eq) suivie du MsCl (81 mg, 0,70 mmol, 2,5 eq). Le mélange est agité pendant 3h avant d'être concentré et le brut réactionnel est purifié sur gel de silice (Eluant AE/EP = 1/9) pour obtenir le composé **28** (0,15 g, 0,25 mmol, 90%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₃₃H₄₆NaO₇SSi 637,2626; trouvée 637,2607

RMN ¹H du **28** (CDCl₃, 300MHz)

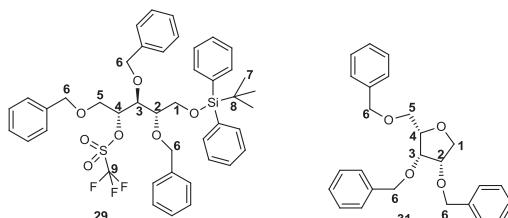
δ = 0,08 (3H, s, H7), 0,09 (3H, s, H7'), 0,93 (9H, s, H8), 3,00 (3H, s, H10), 3,58 (1H, ddd, ³J_{H2-H3} = 7,5Hz, ³J_{H2-H1a} = 4,8Hz, ³J_{H2-H1b} = 2,7Hz, H2), 3,70 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 11,1Hz, ³J_{H5a-H4} = 3,0Hz, H5a), 3,77 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 11,1Hz, ³J_{H1a-H2} = 4,8Hz, H1a), 3,82 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 11,1Hz, ³J_{H5b-H4} = 7,8Hz, H5b), 3,92 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 11,1Hz, ³J_{H1b-H2} = 3,0Hz, H1b), 4,00 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 7,2Hz, ³J_{H3-H4} = 2,7Hz, H3), 4,43 (1H, d, ²J_{H6a-H6b} = 11,7Hz, H6a), 4,48 (1H, d, ²J_{H6b-H6a} = 11,7Hz, H6b), 4,54 (1H, d, ²J_{H6'a-H6'b} = 11,7Hz, H6'a), 4,61 (1H, d, ²J_{H6''a-H6''b} = 11,1Hz, H6''a), 4,76 (1H, d, ²J_{H6'b-H6'a} = 11,4Hz, H6'b), 4,79 (1H, d, ²J_{H6''b-H6''a} = 11,1Hz, H6''b), 5,22 (1H, ptd, ³J_{H4-H5b} = 7,8Hz, ³J_{H4-H3} = 2,7Hz, H4), 7,25-7,41 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **28** (CDCl₃, 75MHz)

δ = -5,32 (C7), -5,27 (C7'), 18,36 (C9), 26,01 (C10), 38,54 (C10), 62,25 (C1), 69,04 (C5), 72,31 (C8'), 73,28 (C8), 74,13 (C8''), 78,75 (C3), 78,95 (C2), 83,22 (C4), 127,78 (C-(p)-Ph + 2*C-(o, m)-Ph), 127,85 (C-(p)-Ph), 127,91 (2*C-(o, m)-Ph), 128,16 (2*C-(o, m)-Ph), 128,25 (2*C-(o, m)-Ph), 128,33 (2*C-(o, m)-Ph), 128,39 (2*C-(o, m)-Ph), 128,45 (2*C-(o, m)-Ph), 129,60 (2*C-(o, m)-Ph), 134,01 (Cipso), 138,07 (Cipso), 138,13 (Cipso), 138,46 (Cipso), 144,36 (Cipso).

m)-Ph), 127,85 (C-(p)-Ph), 127,94 (C-(p)-Ph), 128,08 (2*C-(o, m)-Ph), 128,21 (2*C-(o, m)-Ph), 128,47 (2*C-(o, m)-Ph), 128,49 (2*C-(o, m)-Ph), 128,51 (2*C-(o, m)-Ph), 137,80 (Cipso), 137,87 (Cipso), 138,13 (Cipso).

Synthèse du (2R,3S,4S)-1,3,4-tris(benzyloxy)-5-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)pentan-2-yl trifluoromethanesulfonate (**29**)



A une solution de **26** (66 mg, 0,10 mmol, 1,0 eq) dans le DCM anhydre à -78°C sous argon est ajoutée la lutidine (32 mg, 0,30 mmol, 3,0 eq) puis l'anhydride triflique (62 mg, 0,22 mmol, 2,0 eq) goutte-à-goutte. Le mélange est laissé à -78°C pendant 30 min. Le mélange est hydrolysé par 4 ml de NaHCO₃, la phase organique est décantée, séchée, filtrée et concentrée. Le brut réactionnel est filtré sur gel de silice (Eluant DCM/EP = 3/7). Le produit **29** (55 mg, 0,072 mmol, 90%) est caractérisé en RMN ¹H, ¹³C, DEPT, cosy HSQC et ¹⁹F. De temps en temps, le composé **31** est aussi obtenu, résultat de la déprotection du silyle en milieu acide et de la cyclisation intramoléculaire sur le triflate pour redonner un composé de type tétrahydrofuranne. Le composé **31** apparaît surtout lorsque nous faisons le triflate sur le composé protégé par un TBDMS.

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₄₃H₄₇F₃NaO₇SSi 815,2656; trouvée 815,2654

RMN ¹H du **29** (CDCl₃, 400MHz)

δ = 1,07 (9H, s, H7), 3,36 (1H, td, ³J_{H2-H1a} = 8,5Hz, ³J_{H2-H1b} = ³J_{H2-H3} = 2,5Hz, H2), 3,46 (1H,dd, ²J_{H5a-H5b} = 12,0Hz, ³J_{H5a-H4} = 2,0Hz, H5a), 3,78 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 11,5Hz, ³J_{H1a-H2} = 8,5Hz, H1a), 3,81 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 12,0Hz, ³J = 3,0Hz, H5b), 3,89 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 11,5Hz, ³J_{H1b-H2} = 2,5Hz, H1b), 4,17 (1H, d, ²J_{H6a-H6b} = 12,0Hz, H6a), 4,27 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 8,5Hz, ³J_{H3-H2} = 2,0Hz, H3), 4,41 (2H, s, H6'), 4,52 (1H, d, ²J_{H6''a-H6''b} = 11,0Hz, H6''a), 4,54 (1H, d, ²J_{H6b-H6a} = 12,0Hz, H6b), 4,75 (1H, d, ²J_{H6''b-H6''a} = 11,0Hz, H6''b), 5,57 (1H, dt, ³J_{H4-H3} = 8,5Hz, ³J_{H4-H5b} = ³J_{H4-H5a} = 1,5Hz, H4), 7,13-7,70 (25H, m, Ph-H).

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 470MHz)

δ = -75,05

RMN ¹³C du **29** (CDCl₃, 125MHz)

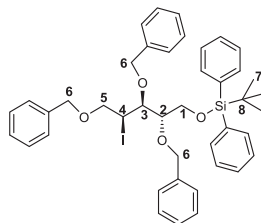
δ = 19,29 (C8), 26,83 (C7), 60,65 (C1), 67,38 (C5), 71,16 (C6), 73,13 (C6'), 74,58 (C6''), 77,32 (C2), 77,79 (C3), 90,33 (C4), 118,50 (C9 simulation), 127,62 (2*C-(o, m)-Ph), 127,80 (C-(p)-Ph), 127,82 (2*C-(o, m)-Ph), 127,91 (2*C-(o, m)-Ph + C-(p)-Ph), 127,96 (2*C-(o, m)-Ph), 128,11 (2*C-(o, m)-Ph), 128,12 (C-(p)-Ph), 128,49 (2*C-(o, m)-Ph), 128,57 (2*C-(o, m)-Ph), 129,93 (C-(p)-Ph), 129,95 (C-(p)-Ph), 133,20 (2*Cipso), 135,67 (2*C-(o, m)-Ph), 135,91 (4*C-(o, m)-Ph), 137,24 (Cipso), 137,34 (Cipso), 137,51 (Cipso).

HRMS (ESI⁺) de **31**: calculée pour C₂₆H₂₈NaO₄ 427,1880; trouvée 427,1862

RMN ¹H du **31** (CDCl₃, 300MHz)

$\delta = 3,75$ (1H, dd, $2J_{H5a-H5b} = 10,2\text{Hz}$, $3J_{H5a-H4} = 7,2\text{Hz}$, H5a), $3,80$ (1H, dd, $2J_{H5b-H5a} = 10,2\text{Hz}$, $3J_{H5b-H4} = 5,1\text{Hz}$, H5b), $3,92$ (1H, dd, $2J_{H1a-H1b} = 9,0\text{Hz}$, $3J_{H1a-H2} = 6,3\text{Hz}$, H1a), $3,96$ (1H, dd, $2J_{H1b-H1a} = 9,0\text{Hz}$, $3J_{H1b-H2} = 5,4\text{Hz}$, H1b), $4,07\text{-}4,15$ (2H, m, H2 + H3), $4,19$ (1H, m, H4), $4,52$ (1H, d, $2J_{H6a-H6b} = 12,0\text{Hz}$, H6), $4,55\text{-}4,65$ (4H, m, 4^*H6), $4,78$ (1H, d, $2J = 12,0\text{Hz}$, H6''b), $7,22\text{-}7,41$ (15H, m, Ph-H).

Synthèse du tert-butylidiphenyl(((2S,3S,4S)-2,3,5-tris(benzyloxy)-4-iodopentyl)oxy)silane (**30**)



A une solution de **26** (0,25 g, 0,38 mmol, 1,0 eq) à RT sous argon diluée dans du toluène anhydre (4 ml) est ajoutée dans l'ordre l'imidazole (0,1 g, 1,4 mmol, 3,87 eq), la triphénylphosphine (0,19 g, 0,72 mmol, 1,9 eq) et le diiode (0,29 g, 1,14 mmol, 3,0 eq) puis le mélange est monté à 100°C pour une nuit. Une fois le réactif disparu, la réaction est hydrolysée avec une solution concentrée de NaHCO_3 (10 ml). Extraction AE (3*10 ml) et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution de thiosulfate de sodium (15 ml), puis à la saumure (10 ml), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées sur coton et concentrées. Le produit **30** (0,24 g, 0,31 mmol, 71%) est obtenu sous forme d'huile de couleur jaune par une filtration sur gel de silice (Eluant DCM/EP = 3/7).

HRMS (ESI^+): calculée pour $\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{NaIO}_4\text{Si}$ 793,2181; trouvée 793,2178

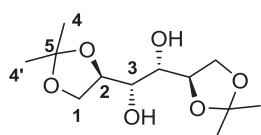
RMN ^1H du **30** (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 1,12$ (9H, m, H7), $3,63$ (2H, s, H2 + H3), $3,88$ (1H, dd, $^2J_{H5a-H5b} = 9,9\text{Hz}$, $^3J_{H5a-H4} = 6,0\text{Hz}$, H5a), $3,93$ (1H, d, $^2J_{H1a-H1b} = 11,7\text{Hz}$, H1a), $3,95$ (1H, pt, $^2J_{H5b-H5a} = ^3J_{H5b-H4} = 9,9\text{Hz}$, H5b), $4,04$ (1H, d, $^2J_{H1b-H1a} = 11,7\text{Hz}$, H1b), $4,48$ (1H, d, $^2J_{H6a-H6b} = 11,7\text{Hz}$, H6a), $4,52$ (1H, d, $^2J_{H6'a-H6'b} = \text{Hz}$, H6'a), $4,59$ (1H, d, $^2J_{H6b-H6a} = 11,7\text{Hz}$, H6b), $4,68$ (1H, d, $^2J_{H6'b-H6'a} = 11,1\text{Hz}$, H6'b), $4,70$ (1H, d, $^2J_{H6''a-H6''b} = 11,4\text{Hz}$, H6''a), $4,82$ (1H, d, $^2J_{H6''b-H6''a} = 11,4\text{Hz}$, H6''b), $4,92$ (1H, dd, $^3J_{H4-H5b} = 9,6\text{Hz}$, $^3J_{H4-H5a} = 6,0\text{Hz}$, H4), $7,21\text{-}7,76$ (25H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **30** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 19,39$ (C8), $27,07$ (C8), $37,00$ (C4), $61,81$ (C1), $72,63$ (C6), $72,74$ (C6'), $72,97$ (C5), $74,45$ (C6''), $75,26$ (C3), $83,00$ (C2), $127,58$ ($2^*\text{C}-(\text{o}, \text{m})\text{-Ph}$), $127,59$ (C-(p)-Ph), $127,64$ (C-(p)-Ph), $127,78$ ($2^*\text{C}-(\text{o}, \text{m})\text{-Ph}$), $127,83$ ($2^*\text{C}-(\text{o}, \text{m})\text{-Ph}$), $127,86$ ($2^*\text{C}-(\text{o}, \text{m})\text{-Ph} + \text{C}-(\text{p})\text{-Ph}$), $127,92$ ($2^*\text{C}-(\text{o}, \text{m})\text{-Ph}$), $128,41$ ($2^*\text{C}-(\text{o}, \text{m})\text{-Ph}$), $128,43$ ($2^*\text{C}-(\text{o}, \text{m})\text{-Ph}$), $128,54$ ($2^*\text{C}-(\text{o}, \text{m})\text{-Ph}$), $129,81$ ($2^*\text{C}-(\text{p})\text{-Ph}$), $133,18$ (Cipso), $133,58$ (Cipso), $135,77$ ($2^*\text{C}-(\text{o}, \text{m})\text{-Ph}$), $135,97$ ($2^*\text{C}-(\text{o}, \text{m})\text{-Ph}$), $137,86$ (Cipso), $138,48$ (2^*Cipso).

Synthèse du 1,2 : 5,6 diisopropyldène - D – Mannitol (**55a**)



Dans un ballon de 200 ml sous argon sous agitation est ajouté à une suspension de ZnCl_2 (7,7 g, 56,1 mmol, 2,1 éq) dans l'acétone (60 ml) à 0°C, le D-Mannitol (5 g, 26,7 mmol, 1,0 éq). Le mélange est agité à RT durant une nuit puis est ensuite quenché par une solution de K_2CO_3 (9,5 dans 12 ml H_2O distillée) à 0°C. La solution est ensuite remontée à RT pour une heure supplémentaire avant d'être décantée. La phase organique est récupérée alors que le précipité solide est extrait à AE (3*25 ml). Les phases organiques combinées sont évaporées en présence de NH_4OH . Le résidu est ensuite partitionné entre H_2O et AE. La phase aqueuse est une nouvelle fois extraite à AE (3*15 ml) et les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées. Purification sur gel de silice (Eluant AE/EP = 3/7) pour obtenir le produit **55a** sous forme de poudre blanche (4,34 g, 16,24 mmol, 60%).

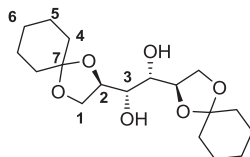
RMN ^1H du **55a** (CDCl_3 , 300MHz)

δ = 1,35 (3H, s, H4), 1,41 (3H, s, H4'), 2,64 (1H, br, OH), 3,74 (1H, d, $^3J_{\text{H3-H2}} = 6,3\text{Hz}$, H3), 3,97 (1H, dd, $^2J_{\text{H1a-H1b}} = 8,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H1a-H2}} = 5,4\text{Hz}$, H1a), 4,12 (1H, dd, $^2J_{\text{H1b-H1a}} = 8,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H1b-H2}} = 6,3\text{Hz}$, H1b), 4,17 (1H, m, H2).

RMN ^{13}C du **55a** (CDCl_3 , 75MHz)

δ = 25,32 (C4), 26,85 (C4'), 66,87 (C1), 71,33 (C3), 76,40 (C2), 109,52 (C5).

Synthèse du 1,2 : 5,6 dicyclohexylidène - D - Mannitol (**55b**)



A une solution de D-Mannitol (2 g, 10 mmol, 1 éq) dans le DMSO anhydre sous atmosphère d'argon à RT est ajoutée dans un premier temps la cyclohexanone (3,33 ml, 32 mmol, 3,2 éq) puis le triméthylorthoformate (1,11 ml, 10 mmol, 1,0 éq) et le BF_3 étherate (0,11 ml, 0,9 mmol, 0,09 éq). La solution est mélangée une nuit à température ambiante puis versée dans un bain glacé d'une solution de NaHCO_3 . La phase aqueuse obtenue est extraite plusieurs fois à l'éther (3*45ml) puis les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure (50 ml) avant d'être séchées sur Na_2SO_4 et filtrées sur coton. Le mélange est alors concentré à forte température pour enlever l'excès de cyclohexanone. Le brut réactionnel (3,42 g) est recristallisé pour obtenir un solide blanc (2,21 g, 65 mmol, 65%).

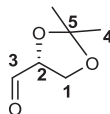
RMN ^1H du **55b** (CDCl_3 , 300MHz)

δ = 1,38 (2H, br, H6), 1,49 – 1,69 (8H, br, H4 + H5), 2,78 (2H, d, $^3J_{\text{OH-H3}} = 6,6\text{ Hz}$, -OH), 3,73 (1H, t, $^3J_{\text{H3-OH}} = 3J_{\text{H3-H2}} = 6,3\text{Hz}$, H3), 3,96 (1H, dd, $^2J_{\text{H1a-H1b}} = 8,4\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H1a-H2}} = 5,4\text{Hz}$, H1a), 4,10 (1H, dd, $^2J_{\text{H1b-H1a}} = 8,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H1b-H2}} = 6,3\text{Hz}$, H1b), 4,16 (1H, m, H2).

RMN ^{13}C du **55b** (CDCl_3 , 75MHz)

δ = 23,88 (C5), 24,15 (C5'), 25,29 (C6), 34,80 (C4), 36,56 (C4'), 66,56 (C1), 71,42 (C2), 75,96 (C3), 110,13 (C7).

Synthèse du (R)-2,3-Oisopropylidène-D-glycéraldéhyde (**52a**)



Dans un ballon de 100 ml sous argon est dilué le 1,2:5,6-diisopropylidène-D-Mannitol (2,82 g, 10,8 mmol, 1,0 éq) dans 28 ml de DCM anhydre. A cette solution à 0°C est ajoutée 1,2 ml d'une solution de bicarbonate de sodium saturée et en plusieurs portions le NaIO₄ (4,6 g, 21,6 mmol, 2,0 éq). La réaction est laissée remonter à RT puis est contrôlée au bout d'une heure par CCM (Eluant AE/EP = 4/6). Environ 2 g de Na₂SO₄ sont alors ajoutés et le mélange est filtré sur Célite au bout de 20 min. Le filtrat est ensuite évaporé au rotavap pour obtenir une fraction de 2,7 g de produit brut. Le produit est purifié par short-path distillation sous pression réduite (Téb = 50°C, vide intense, **ballon récepteur dans la glace**) pour donner une masse m = 2,0 g de **52a** sous forme d'huile liquide incolore (2,0 g, 25,5 mmol, 72%).

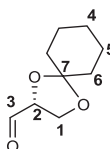
RMN ¹H du **52a** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,37 (3H, d, ⁴J_{H4-H4'} = 0,6Hz, H4), 1,44 (3H, d, ⁴J_{H4'-H4} = 0,6Hz, H4'), 4,05 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 8,7 Hz, ³J_{H1a-H2} = 4,8Hz, H1a), 4,13 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 8,7Hz, ³J_{H1b-H2} = 7,2Hz, H1b), 4,34 (1H, ddd, ³J_{H2-H1b} = 7,2Hz, ³J_{H2-H1a} = 4,8 Hz, ³J_{H2-H3} = 1,8Hz, H2), 9,67 (1H, d, ³J_{H3-H2} = 1,8Hz, H3).

RMN ¹³C du **52a** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 25,16 (C4), 26,27 (C4'), 65,59 (C1), 79,89 (C2), 111,30 (C5), 201,86 (C3).

Synthèse du (R)-2,3-dicyclohexylidène glycéraldéhyde (**52b**)



A une solution de 1,2:5,6-dicyclohexylidène-D-Mannitol (15 g, 43,8 mmol, 1 éq) sous Argon dans l'acétonitrile 60% aqueux (70 ml) entre 0 et 10°C est ajoutée NaIO₄ (18,75 g, 87,58 mmol, 2,0 éq) en petites portions sur une période de 0,5h. Le mélange est agité durant une heure supplémentaire puis filtré sur Célite. Le filtrat est lavé avec de l'eau distillée et extrait par du chloroforme (3*15 ml). Les phases organiques combinées sont lavées à l'eau distillée (15 ml), à la saumure (20 ml), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le mélange brut est purifié par distillation sous pression réduite (bp = 91°C sous 2 mmHg, **ballon récepteur dans la glace**) pour donner le (R)-2,3-cyclohexylidène glycéraldéhyde (13,9 g, 82,12 mmol, 94%) sous forme d'huile incolore.

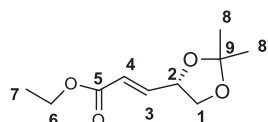
RMN ¹H du **52b** (CDCl₃, 300MHz)

$\delta = 1,42$ (2H, br, H4), 1,55-1,71 (8H, br, H5 + H6), 4,08 (1H, dd, $^2J_{H1a-H1b} = 9,0\text{Hz}$, $^3J_{H1a-H2} = 4,8\text{Hz}$, H1a), 4,15 (1H, dd, $^2J_{H1b-H1a} = 9,0\text{Hz}$, $^3J_{H1b-H2} = 7,5\text{Hz}$, H1b), 4,38 (1H, ddd, $^3J_{H2-H1b} = 7,5\text{Hz}$, $^3J_{H2-H1a} = 4,8\text{Hz}$, $^3J_{H2-H3} = 1,8\text{Hz}$, H2), 9,71 (1H, d, $^3J = 1,8\text{Hz}$, H3).

RMN ^{13}C du **52b** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 23,91$ (C5), 24,04 (C5'), 25,10 (C4), 34,76 (C6), 36,00 (C6'), 65,39 (C1), 79,69 (C2), 112,08 (C7), 202,30 (C3).

Synthèse du (S,E)-ethyl 3-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)acrylate (**56a**)



Dans un ballon de 250 ml, est chargé le 1,2:5,6-diisopropylidène-D-mannitol (3 g, 11,4 mmol, 1,0 éq) et le NaHCO_3 (1,92 g, 11,4 mmol, 1,0 éq) suivi de 85 ml d'eau distillée. Le mélange est refroidi à 0°C sous agitation avant d'ajouter en plusieurs fractions une solution de NaIO_4 (3,2 g, 8,63 mmol, 1,3 éq) diluée dans 45 ml d'eau distillée. Le mélange est agité pendant 30 min à 0°C avant d'être remonté à température ambiante pour 3 heures supplémentaires. La disparition du réactif est contrôlée par CCM (Eluant AE/EP = 3/7). Puis, le mélange est de nouveau refroidi à 0°C avant d'ajouter via une seringue le triéthylphosphonoacétate (9,0 ml, 45,6 mmol, 4,0 éq) et une solution de K_2CO_3 (6M, 342 mmol, 30 éq). Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant une nuit puis extrait à Et_2O (4*75 ml). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées à la saumure, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées. Le brut réactionnel est purifié en colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 9,25/0,75) pour séparer notamment les diastéréoisomères E et Z. Le produit est obtenu sous forme d'huile incolore (4,16 g, 20,75 mmol, 91%).

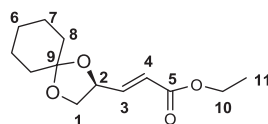
RMN ^1H du **56a** (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 1,29$ (3H, t, $^3J_{H7-H6} = 7,2\text{Hz}$, H7), 1,40 (3H, s, H8), 1,45 (3H, s, H8'), 3,67 (1H, dd, $^2J_{H1a-H1b} = 8,4\text{Hz}$, $^3J_{H1a-H2} = 6,9\text{Hz}$, H1a), 4,18 (1H, dd, $^2J_{H1b-H1a} = 8,4\text{Hz}$, $^3J_{H1b-H2} = 6,6\text{Hz}$, H1b), 4,19 (2H, q, $^3J_{H6-H7} = 7,2\text{Hz}$, H6), 4,66 (1H, ptd, $^3J_{H2-H1a} = ^3J_{H2-H1b} = 6,6\text{Hz}$, $^3J_{H2-H3} = 5,7\text{Hz}$, $^4J_{H2-H4} = 1,5\text{Hz}$, H2), 6,09 (1H, dd, $^3J_{H4-H3} = 15,6\text{ Hz}$, $^4J_{H4-H2} = 1,5\text{ Hz}$, H4), 6,87 (1H, dd, $^3J_{H3-H4} = 15,6\text{Hz}$, $^3J_{H3-H2} = 5,7\text{Hz}$, H3).

RMN ^{13}C du **56a** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 14,28$ (C7), 25,81 (C8), 26,52 (C8'), 60,65 (C6), 68,88 (C1), 75,02 (C2), 110,24 (C9), 122,53 (C4), 144,68 (C3), 166,00 (C5).

Synthèse du (S, E)-ethyl 3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)acrylate (**56b**)



Le même protocole que ci-dessus est appliqué au 1,2 :5,6-dicyclohexylidène-D-mannitol. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographie (Eluant AE/EP = 0,5/9,5) pour obtenir une huile incolore (3,88 g, 16,30 mmol, 87%).

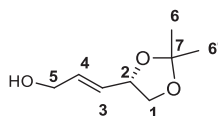
RMN ^1H du **56b** (CDCl_3 , 300MHz)

δ = 1,25 (3H, t, $^3J_{\text{H11-H10}}$ = 7,2Hz, H11), 1,37 (2H, br, H6), 1.49-1.67 (8H, br, H7 + H8), 3,63 (1H, dd, $^3J_{\text{H1a-H1b}}$ = 8,1Hz, $^3J_{\text{H1a-H2}}$ = 7,2Hz, H1a), 4,14 (1H, dd, $^3J_{\text{H1b-H1a}}$ = 8,4Hz, $^3J_{\text{H1b-H2}}$ = 6,6Hz, H1b), 4,17 (2H, q, $^3J_{\text{H10-H11}}$ = 7,2Hz, H10), 4,63 (1H, ptd, $^3J_{\text{H2-H1a}}$ = 7,2Hz, $^3J_{\text{H2-H1b}}$ = 6,6Hz, $^3J_{\text{H2-H3}}$ = 5,7Hz, $^4J_{\text{H2-H4}}$ = 1,5Hz, H2), 6,07 (1H, dd, $^3J_{\text{H4-H3}}$ = 15,6 Hz, $^4J_{\text{H4-H2}}$ = 1,5Hz, H4), 6,84 (1H, dd, $^3J_{\text{H3-H4}}$ = 15,6 Hz, $^3J_{\text{H3-H2}}$ = 5,7 Hz, H3).

RMN ^{13}C du **56b** (CDCl_3 75MHz)

δ = 14,29 (C11), 23,92 (C7), 23,98 (C7'), 25,15 (C6), 35,35 (C8), 36,12 (C8'), 60,60 (C10), 68,52 (C1), 74,70 (C2), 110,86 (C9), 122,40 (C4), 145,05 (C3), 166,10 (C5).

Synthèse du (S,E)-3-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-2-en-1-ol (**57a**)



Dans un ballon de 250 ml, le composé **56a** (4,16 g, 20,8 mmol, 1,0éq) est dilué sous argon et agitation dans 50 ml de THF anhydre. Le mélange est refroidi à -78°C , puis à l'aide d'une ampoule de coulée, 44 ml de DIBALH (1,0 M, 44 mmol, 2,1 éq) sont ajoutés goutte-à-goutte sur une période de 1h. Le mélange est ensuite remonté à température ambiante et laissé sous agitation pendant 5h supplémentaires. Le suivi de la réaction se fait par CCM (Eluant AE/EP = 3/7) et lorsque le réactif a totalement disparu le mélange est refroidi à 0°C et quenché par 10 ml d'eau distillée ajoutées goutte-à-goutte suivi de 20 ml d' Et_2O et 20 ml d'EP. Le mélange est filtré à travers Célite, puis concentré, et purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 3/7) pour donner **57a** sous forme d'une huile incolore (2,72g, 17,2 mmol, 82%).

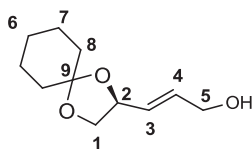
RMN ^1H de **57a** (CDCl_3 , 300MHz)

δ = 1,34 (3H, s, H6), 1,38 (3H, s, H6'), 2,61 (1H, br, OH), 3,55 (1H, dd, $^2J_{\text{H1a-H1b}}$ = $^3J_{\text{H1a-H2}}$ = 8,1Hz, H1a), 4,05 (1H, dd, $^2J_{\text{H1b-H1a}}$ = 8,1Hz, $^3J_{\text{H1b-H2}}$ = 6,3Hz, H1b), 4,10 (2H, dd, $^3J_{\text{H5-H4}}$ = 5,1Hz, $^4J_{\text{H5-H3}}$ = 1,2Hz, H5), 4,49 (1H, ddd, $^3J_{\text{H2-H1a}}$ = 8,1Hz, $^3J_{\text{H2-H3}}$ = 7,5Hz, $^3J_{\text{H2-H1b}}$ = 6,3Hz, H2), 5,66 (1H, dtd, $^3J_{\text{H3-H4}}$ = 15,3Hz, $^3J_{\text{H3-H2}}$ = 7,5Hz, $^4J_{\text{H3-H5}}$ = 1,5Hz, H3), 5,90 (1H, dtd, $^3J_{\text{H4-H3}}$ = 15,3Hz, $^3J_{\text{H4-H5}}$ = 5,1Hz, $^4J_{\text{H4-H2}}$ = 0,6Hz, H4).

RMN ^{13}C de **57a** (CDCl_3 , 75MHz)

δ = 25,90 (C6), 26,70 (C6'), 62,46 (C5), 69,39 (C1), 76,55 (C2), 109,42 (C7), 114,68 (artéfact DRX300), 128,26 (C3), 133,68 (C4).

Synthèse du (S, E)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)prop-2-en-1-ol (**57b**)



Le même protocole appliqué sur **56a** est également appliqué sur **56b**. Purification du brut réactionnel par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 3/7) afin d'obtenir **57b** sous forme d'une huile incolore (0,894 g, 4,52 mmol, 84%).

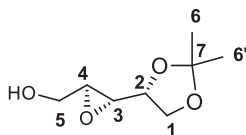
RMN ^1H du **57b** (CDCl_3 , 300MHz)

δ = 1,37 (2H, br, H6), 1,49-1,66 (8H, br, H7 + H8), 2,26 (1H, br, OH), 3,56 (1H, pt, $^2J_{\text{H1a-H1b}}$ = $^3J_{\text{H1a-H2}}$ = 8,1Hz, H1a), 4,05 (1H, dd, $^2J_{\text{H1a-H1b}}$ = 8,1Hz, $^3J_{\text{H1b-H2}}$ = 6,3Hz, H1b), 4,11 (2H, dd, $^3J_{\text{H5-H4}}$ = 5,1Hz, $^4J_{\text{H5-H3}}$ = 1,5Hz, H5), 4,50 (1H, ddd, $^3J_{\text{H2-H1a}}$ = 8,1Hz, $^3J_{\text{H2-H3}}$ = 7,5Hz, $^3J_{\text{H2-H1b}}$ = 6,6Hz, H2), 5,67 (tdd, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}}$ = 15,3Hz, $^3J_{\text{H3-H2}}$ = 7,5Hz, $^4J_{\text{H3-H5}}$ = 1,5Hz, H3), 5,91 (tdd, 1H, $^3J_{\text{H4-H3}}$ = 15,3Hz, $^3J_{\text{H4-H5}}$ = 5,1Hz, $^4J_{\text{H4-H2}}$ = 0,9Hz, H4).

RMN ^{13}C du **57b** (CDCl_3 , 75MHz)

δ = 23,92 (C7), 23,99 (C7'), 25,16 (C6), 35,47 (C8), 36,32 (C8'), 62,60 (C5), 69,05 (C1), 76,21 (C2), 110,07 (C9), 128,70 (C3), 133,47 (C4).

Synthèse du ((2S)-3-((R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)oxiran-2-yl)méthanol (**53a**)



Dans un ballon de 100 ml, est chargé 1,5 g de tamis moléculaire 3A broyé et 22 ml de DCM anhydre. Le mélange est mis sous argon et refroidi à -30°C puis est ajouté le $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0,83 ml, 2,82 mmol, 0,2 éq) à l'aide d'une seringue et le (+)-DIPT (0,8 g, 3,52 mmol, 0,25 éq) préalablement coévaporé au toluène (2*10 ml) et séché sous pompe à vide. Après 30 min, l'alcool allylique **57a** ((2,23 g, 14,1 mmol, 1,0 éq), préalablement coévaporé au toluène 2*5 ml) est dilué dans 5 ml de DCM anhydre et est ajouté dans le mélange à l'aide d'une canule. Une heure plus tard est ajouté goutte-à-goutte l'hydroperoxyde de cumène (6,3 ml, 42,3 mmol, 3,0 éq) et le mélange est laissé sous agitation durant 48h supplémentaires à -30°C . Le suivi de la réaction se fait par CCM (Eluant $\text{Et}_2\text{O}/\text{EP}$ = 7/3). Une fois la réaction terminée, le mélange est coulé à -78°C et 7,0 ml de tributylphosphine sont ajoutés goutte-à-goutte durant 30 min suivis de 400 mg d'acide citrique dissout dans un mélange de solvant Acétone/ Et_2O (4,0/28) pour neutraliser le mélange. Le bain à -78°C est retiré et la solution est agitée durant 40 min supplémentaires. Le mélange est ensuite filtré sur Célite, le solide est lavé précautionneusement par de l'éther (4*20 ml), puis séché sur Na_2SO_4 et concentré. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique ($\text{Et}_2\text{O}/\text{EP}$ = 6/4) pour obtenir une huile incolore **53a** (1,352

g, 7,8 mmol, 55%) très pur. Dans la plupart des cas une seconde colonne de séparation de précision est généralement nécessaire pour séparer l'époxyde ultra majoritaire de son diastéréoisomère minoritaire.

MS (ESI⁺) : m/z = 197,1 [M+Na]⁺

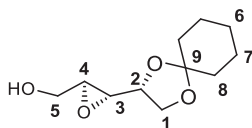
RMN ¹H du **53a** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,35 (3H, s, H6), 1,41 (3H, s, H6'), 2,09 (1H, br, OH), 3,08 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 4,8Hz, ³J_{H3-H4} = 2,4Hz, H3), 3,13 (1H, ptd, ³J_{H4-H5a} = 3,9Hz, ³J_{H4-H3} = ³J_{H4-H5b} = 2,4Hz, H4), 3,66 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 12,6 Hz, ³J_{H5a-H4} = 3,9Hz, H5a), 3,84 (1H, m, H1a), 3,92 (1H, dd ²J_{H5b-H5a} = 12,6Hz, ³J_{H5b-H4} = 2,4Hz, H5b), 4,06 (1H, m, H2), 4,11 (1H, m, H1b).

RMN ¹³C du **53a** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 25,62 (C6), 26,42 (C6'), 55,14 (C3), 55,43 (C4), 60,93 (C5), 66,10 (C1), 75,28 (C2), 110,15 (C7).

Synthèse du ((2S)-3-((R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)oxiran-2-yl)methanol (**53b**)



L'époxyde **53b** (52%) est obtenu à partir du même protocole que le composé **53a** appliqué sur le composé **57b** (Eluant colonne chromatographique Et₂O/EP = 6,5/3,5) et (+)-DIPT.

MS (ESI⁺) : m/z = 237,1 [M+Na]⁺

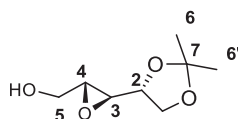
RMN ¹H de **53b** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,38 (2H, br, H6), 1,51-1,69 (8H, br, H8 + H9), 1,89 (1H, br, OH), 3,08 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 4,2Hz, ³J_{H3-H4} = 2,4Hz, H3), 3,15 (1H, ptd, ³J_{H4-H5a} = 3,9Hz, ³J_{H4-H3} = 2,4Hz, ³J_{H4-H5b} = 2,1Hz, H4), 3,66 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 12,9 Hz, ³J_{H5a-H4} = 3,9 Hz, H5a), 3,83 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 11,1Hz, ³J_{H1a-H2} = 9,0Hz, H1a), 3,94 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 12,9Hz, ³J_{H5b-H4} = 2,4Hz, H5b), 4,04 (1H, m, H2), 4,06 (1H, m, H1b).

RMN ¹³C de **53b** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 23,86 (C7), 23,99 (C7'), 25,12 (C6), 35,10 (C8), 35,96 (C8'), 55,31 (C3), 55,59 (C4), 61,00 (C5), 65,70 (C1), 74,84 (C2), 110,69 (C9).

Synthèse du ((2R,3S)-3-((R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)oxiran-2-yl)methanol (**58a**)



Le composé **58a** (42%) est obtenu à partir du même protocole appliqué sur **57a** (Eluant Colonne chromatographique Et₂O/EP = 6/4) que le composé **53a** en remplaçant le (+)-DIPT par le (-)-DIPT.

MS (ESI⁺) : m/z = 197,1 [M+Na]⁺

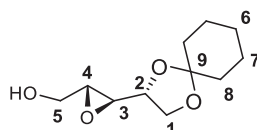
RMN ¹H du **58a** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,34 (3H, s, H6), 1,43 (3H, s, H6'), 2,15 (1H, br, OH), 3,04-3,10 (2H, m, H3 + H4), 3,64 (1H, dd, $^2J_{H5a-H5b}$ = 12,9Hz, $^3J_{H5a-H4}$ = 3,9Hz, H5a), 3,88 (1H, $^2J_{H1a-H1b}$ = 7,8Hz, $^3J_{H1a-H2}$ = 5,7Hz, H1a), 3,94 (1H, m, H2), 3,95 (1H, dd, $^2J_{H5b-H5a}$ = 12,6Hz, $^3J_{H5b-H4}$ = 3,9Hz, H5b), 4,10 (1H, dd, $^2J_{H1b-H1a}$ = 7,8Hz, $^3J_{H1b-H2}$ = 5,4Hz, H1b).

RMN ^{13}C du **58a** (CDCl_3 , 75MHz)

δ = 25,32 (C6), 26,57 (C6'), 55,36 (C3), 57,27 (C4), 61,14 (C5), 66,96 (C1), 75,42 (C2), 110,02 (C7).

Synthèse du ((2R,3S)-3-((R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)oxiran-2-yl)methanol (**58b**)



L'époxyde **58b** (55%) est obtenu à partir du même protocole que le composé **58a** (Eluent AE/EP = 1/2) appliqué sur le composé **57b**.

MS (ESI^+) : m/z = 237,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

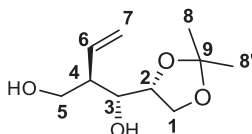
RMN ^1H du **58b** (CDCl_3 , 300 MHz)

δ = 1,40 (2H, br, H6), 1,50-1,68 (8H, br, H8 + H7), 1,89 (1H, br, OH), 3,07 (1H, dd, $^3J_{H3-H2}$ = 5,2Hz, $^3J_{H3-H4}$ = 2,1Hz, H3), 3,11 (1H, m, H4), 3,67 (1H, dd, $^2J_{H5a-H5b}$ = 12,9Hz, $^3J_{H5a-H4}$ = 4,2Hz, H5a), 3,86 (1H, dd, $^2J_{H1a-H1b}$ = 7,5Hz, $^3J_{H1a-H2}$ = 5,4Hz, H1a), 3,91 (1H, m, H2), 3,96 (1H, dd, $^2J_{H5b-H5a}$ = 12,6Hz, $^3J_{H5b-H4}$ = 2,4Hz, H5b), 4,10 (1H, dd, $^2J_{H1b-H1a}$ = 7,5Hz, $^3J_{H1b-H2}$ = 5,4Hz, H1b).

RMN ^{13}C du **58b** (CDCl_3 , 300 MHz)

δ = 23.89 (C7), 24.07 (C7'), 25.17 (C6), 34.85 (C8), 36.26 (C8'), 55.59 (C3), 57.38 (C4), 61.16 (C5), 66.04 (C1), 75.08 (C2), 110.68 (C9).

Synthèse du (1R,2R)-1-((R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-vinylpropane-1,3-diol (**59a**)



Dans un ballon de 100 ml sous argon est chargé $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$ (0,9 g, 4,4 mmol, 4,0 éq) dans 20 ml d' Et_2O anhydre ainsi que 3,0 ml de SMe_2 . Le mélange est refroidi à -23°C et sous agitation, et est ajouté à l'aide d'une canule 8 ml de bromure de vinylmagnésium (1,4M, 11,2 mmol, 10 éq). Le mélange est agité à -23°C durant 25 min. Ensuite, à l'aide d'une canule est ajoutée le composé **53a** (186 mg, 1,12 mmol, 1 éq) dilué dans 4 ml d' Et_2O . Le mélange est laissée sous argon et agitation à -23°C durant 48h. La réaction est ensuite quenchée à l'aide de 5 ml d'une solution de $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ à $\text{pH} = 8,5$. La phase aqueuse est extraite à AE (4*30 ml) puis les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur Na_2SO_4 et filtrées à travers Célite. Le filtrat est concentré puis purifié sur colonne chromatographique (Eluent $\text{Et}_2\text{O}/\text{EP} = 7/3$). Le produit **59a** est obtenu sous forme d'huile

incolore (151 mg, 0,76 mmol, 67%) en mélange avec un reste de l'époxyde de départ (mélange produit/réactif = 9/1)

MS (ESI⁺) : m/z = 225,1 [M+Na]⁺

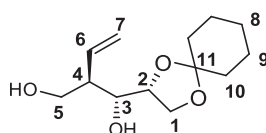
RMN ¹H du **59a** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,35 (3H, s, H8), 1,43 (3H, s, H8'), 2,43 (1H, m, H4), 2,46 (2H, br, OH), 3,58 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 8,4Hz, ³J_{H3-H2} = 4,2Hz, H3), 3,71 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 10,8Hz, ³J_{H5a-H4} = 4,8Hz, H5a), 3,77 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 8,1Hz, ³J_{H1a-H2} = 6,9Hz, H1a), 3,84 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 10,8Hz, ³J_{H5b-H4} = 6,3Hz, H5b), 3,99 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 8,1Hz, ³J_{H1b-H2} = 6,6Hz, H1b), 4,17 (1H, ddd, ³J_{H2-H5b} = 6,6Hz, ³J_{H2-H5a} = 4,8Hz, ³J_{H2-H5a} = 4,2Hz, H2), 5,19 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 10,2Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,5Hz, H7a), 5,22 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 17,4Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,5Hz, H7b), 5,66 (1H, ddd, ³J_{H6-H7b} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7a} = 10,2Hz, ³J_{H6-H4} = 9,3Hz, H6).

RMN ¹³C du **59a** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 25,32 (C8), 26,56 (C8'), 50,08 (C4), 64,67 (C5), 66,60 (C1), 73,66 (C3), 76,94 (C2), 109,41 (C9), 118,97 (C7), 135,65 (C6).

Synthèse du (1R,2R)-1-((R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)-2-vinylpropane-1,3-diol (**59b**)



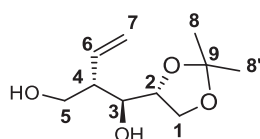
Le protocole appliqué sur l'époxyde **53a** est appliqué de nouveau sur le composé **53b** qui est purifié par colonne chromatographique (Eluant Et₂O/EP = 2/1) pour obtenir le composé **59b** (Rendement = 62%) sous forme d'une huile incolore se révélant après analyse être un mélange 9/1 = Pdt/réactif.

MS (ESI⁺) : m/z = 263,2 [M+Na]⁺

RMN ¹H du **59b** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,38 (2H, br, H8), 1,52-1,65 (8H, br, H9 + H10), 2,42 (1H, m, H4), 2,68 (2H, br, 2*OH), 3,55 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 8,1Hz, ³J_{H3-H2} = 4,2Hz, H3), 3,70 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 11,1Hz, ³J_{H5a-H4} = 5,1Hz, H5a), 3,75 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 8,1Hz, ³J_{H1a-H2} = 6,6Hz, H1a), 3,82 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 11,1Hz, ³J_{H5b-H4} = 6,3Hz, H5b), 3,97 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 8,1Hz, ³J_{H1b-H2} = 6,6Hz, H1b), 4,15 (1H, ptd, ³J_{H2-H1a} = ³J_{H2-H1b} = 6,9Hz, ³J_{H2-H3} = 4,2Hz, H2), 5,17 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 10,2Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,5Hz, H7a), 5,19 (1H, ddd, ³J_{H7b-H6} = 17,1Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,5Hz, ⁴J_{H7b-H4} = 0,9Hz, H7b), 5,66 (1H, ddd, ³J_{H6-H7b} = 17,1Hz, ³J_{H6-H7a} = 10,2Hz, ³J_{H6-H4} = 9,3Hz, H6).

Synthèse du (1S,2S)-1-((R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-vinylpropane-1,3-diol (**59c**)



Le composé **59c** (rendement = 52%) est obtenu avec le même protocole que précédemment appliqué sur l'époxyde **58a**. Le produit vinylique est lui aussi obtenu en mélange avec l'époxyde de départ (8/2 = produit/époxyde).

MS (ESI⁺) : m/z = 225,1 [M+Na]⁺

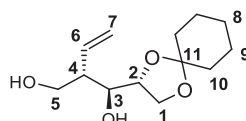
RMN ¹H du **59c** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,36 (1H, s, H8), 1,43 (1H, s, H8'), 2,27 (1H, m, H4), 2,36 (2H, br, OH), 3,71 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 10,1Hz, ³J_{H5a-H4} = 4,8Hz, H5a), 3,86 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 10,1Hz, ³J_{H5b-H4} = 6,6Hz, H5b), 3,91-4,01 (3H, m, H3 + 2H1), 4,14 (1H, m, H2), 5,20 (2H, m, H7), 5,68 (1H, m, H6).

RMN ¹³C du **59c** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 25,65 (C8), 26,83 (C8'), 48,88 (C4), 64,34 (C5), 65,71 (C1), 73,29 (C3), 77,06 (C2), 109,45 (C9), 119,33 (C7), 135,14 (C6).

Synthèse du (1S,2S)-1-((R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)-2-vinylpropane-1,3-diol (**59d**)



Le produit **59d** (Rendement = 47%) est issu du protocole de vinylation appliqué sur l'époxyde **58b**. Il est isolé en mélange avec l'époxyde de départ (Produit/Réactif = 9/1) sous forme d'une huile incolore après une colonne chromatographique (Eluant Et₂O/EP = 2/1).

MS (ESI⁺) : m/z = 363,2 [M+Na]⁺

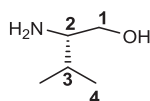
RMN ¹H du **59d** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,38 (2H, br, H8), 1,50-1,35 (8H, br, H9 + H10), 2,25 (1H, m, H4), 2,81 (2H, br, 2*OH), 3,70 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 11,1Hz, ³J_{H5a-H4} = 4,8Hz, H5a), 3,82 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 11,1Hz, ³J_{H5b-H4} = 6,6Hz, H5b), 3,87-3,94 (2H, m, H1a + H3), 3,96 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 8,1Hz, ³J_{H1b-H2} = 6,3Hz, H1b), 4,11 (1H, m, H2), 5,16 (2H, m, H7), 5,68 (1H, m, H6).

RMN ¹³C du **59d** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 23.83 (C9), 24.03 (C9'), 25.17 (C8), 34.85 (C10), 36.17 (C10'), 48.61 (C4), 63.87 (C1), 65.24 (C5), 73.05 (C3), 76.38 (C2), 109.75 (C11), 118.84 (C7), 135.02 (C6).

Synthèse du L-valinol (**89**)



LiAlH₄ (3,8 g, 100 mmol, 1,5 éq) est dilué dans 100 ml de THF fraîchement distillé à 0°C dans un tricol de 250 ml surmonté d'un réfrigérant sous atmosphère inerte. La valine (7,7 g, 65,8 mmol, 1,0 éq) est ajouté en plusieurs fractions à la solution sur une durée de 1h puis le mélange est remonté à RT et laissé agiter durant 1h supplémentaire, puis mis à reflux du THF pour la nuit. Ensuite 50 ml d'Et₂O sont ajoutés puis le mélange est lentement hydrolysé à 0°C par 3,6 ml d'eau distillée, suivi de 3,6 ml de NaOH 15% et 11 ml d'eau distillée supplémentaire. Le brut réactionnel est alors filtré sur Célite et les sels d'aluminium sont nettoyés avec de l'Et₂O (3*50 ml). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par short-path

distillation sous vide (Téb = 60°C- chauffage du bain à 120°C) pour obtenir le composé **89** (5,2 g, 50,4 mmol, 76%).

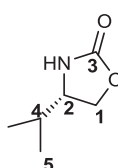
RMN ^1H du **89** (CDCl_3 , 300MHz)

δ = 0,88 (3H, d, $^3J_{\text{H4-H3}}$ = 3,6Hz, H4), 0,90 (3H, d, $^3J_{\text{H4'-H3}}$ = 3,6Hz, H4'), 1,55 (1H, m, H3), 2,12 (3H, br, NH_2 + OH), 2,54 (1H, ddd, $^3J_{\text{H2-H1a}}$ = 8,7Hz, $^3J_{\text{H2-H3}}$ = 6,3Hz, $^3J_{\text{H2-H1b}}$ = 3,9Hz, H2), 3,27 (1H, dd, $^2J_{\text{H1a-H1b}}$ = 10,8Hz, $^3J_{\text{H1a-H2}}$ = 8,7Hz, H1a), 3,61 (1H, dd, $^2J_{\text{H1b-H1a}}$ = 10,5Hz, $^3J_{\text{H1b-H2}}$ = 3,9Hz, H1b),

RMN ^{13}C du **89** (CDCl_3 , 75MHz)

δ = 18,50 (C4), 19,42 (C4'), 31,54 (C3), 58,58 (C2), 64,77 (C1).

Synthèse du (S)-(-)-4-Isopropyl-2-oxazolidinone (**90**)



Du L-valinol (4,8 g, 46,6 mmol, 1,0 éq) fraîchement distillé est dilué, sous atmosphère d'argon dans un ballon de 100 ml, dans du diéthylcarbonate (10 ml, 82,7 mmol, 1,7 éq). A cette solution est ajoutée du K_2CO_3 (0,5 g, 3,6 mmol, 0,08 éq) puis le mélange est surmonté d'un Dien-Stark et chauffé à 130°C pendant 8 h. Une deuxième itération de la réaction est réalisée avec le brut réactionnel. Une fois le chauffage terminée, le mélange est concentré puis purifié par colonne chromatographique (Eluent AE/EP = 3/7) pour obtenir une poudre de couleur jaune - blanche (4,8 g, 37,18 mmol, 80%).

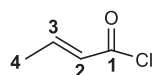
RMN ^1H du **90** (CDCl_3 , 300MHz)

δ = 0,89 (3H, d, $^3J_{\text{H5-H4}}$ = 6,6Hz, H5), 0,95 (3H, d, $^3J_{\text{H5'-H4}}$ = 6,6Hz, H5'), 1,71 (1H, m, H4), 3,60 (1H, m, H2), 4,09 (1H, dd, $^2J_{\text{H1a-H1b}}$ = 8,7Hz, $^3J_{\text{H1a-H2}}$ = 6,3Hz, H1a), 4,43 (1H, pt, $^2J_{\text{H1b-H1a}}$ = $^3J_{\text{H1b-H2}}$ = 8,7Hz, H1b), 6,68 (1H, br, NH).

RMN ^{13}C du **90** (CDCl_3 , 75MHz)

δ = 17,76 (C5), 18,12 (C5'), 32,81 (C4), 58,50 (C2), 68,74 (C1), 160,55 (C3).

Synthèse du (E)-but-2-enoyl chloride



Dans un ballon de 25 ml sous argon est chargé l'acide crotonique (2 g, 23,2 mmol, 1,0 éq). A RT et sous agitation, est ajouté goutte-à-goutte 1,60 ml de chlorure de thionyle (1,60 ml, 23,2 mmol, 1,0 éq). Une fois le dégagement gazeux terminé, le mélange est chauffé à 80°C pendant une heure supplémentaire. Le mélange de couleur orangée est ensuite surmonté d'un système de short-path distillation et distillé à pression normale (bain à 200°C, Téb = 105°C) pour donner le chlorure de crotonyle sous forme d'huile incolore (1,45 g, 13,9 mmol, 60%).

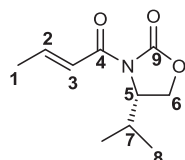
RMN ^1H du (E)-but-2-enoyl chloride (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 2,01$ (3H, dd, $^3J_{\text{H4-H3}} = 6,9\text{Hz}$, $^4J_{\text{H4-H2}} = 1,5\text{Hz}$, H4), $6,11$ (1H, qd, $^3J_{\text{H2-H3}} = 15,0\text{Hz}$, $^4J_{\text{H2-H4}} = 1,5\text{Hz}$, H2), $7,26$ (1H, qd, $^3J_{\text{H3-H2}} = 15,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H3-H4}} = 6,9\text{Hz}$, H3).

RMN ^{13}C du (E)-but-2-enoyl chloride (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 18,45$ (C4), $127,90$ (C2), $152,76$ (C3), $165,78$ (C1).

Synthèse du (4S)-N-Crotonyl-4-isopropyl-2-oxazolidinone (**75**)



Dans un ballon de 50 ml sous Argon est dilué le composé **90** (0,2 g, 1,5 mmol, 1,0 éq) dans 3 ml d' Et_2O fraîchement distillé. A -78°C est ajouté goutte-à-goutte le BuLi (0,82 ml, 1,5 mmol, 1,0 éq) sur une durée de 5 min. Le mélange est ensuite remonté à -20°C et refroidit de nouveaux à -78°C avant d'ajouter goutte-à-goutte, à l'aide d'une seringue, le (E)-but-2-enoyl chloride (0,18 g, 1,7 mmol, 1,1 éq) sur une durée de 5 min. Après une nuit de réaction à RT, le mélange est partitionné dans l'eau distillée/ Et_2O . La phase aqueuse est extraite à Et_2O (3*5 ml) et les phases organiques combinées sont lavées à la saumure (10 ml), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées sur coton et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par colonne (Eluent AE/EP = 0,75/10) pour obtenir le composé **75** (0,27 g, 1,37 mmol, 91%) sous forme de solide blanc.

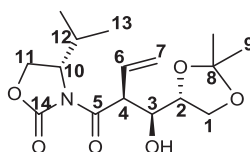
RMN ^1H du **75** (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 0,87$ (3H, d, $^3J_{\text{H8-H7}} = 6,9\text{Hz}$, H8), $0,91$ (3H, d, $^3J_{\text{H8'-H7}} = 6,9\text{Hz}$, H8'), $1,95$ (3H, dd, $^3J_{\text{H1-H2}} = 6,6\text{Hz}$, $^4J_{\text{H1-H3}} = 1,2\text{Hz}$, H1), $2,39$ (1H, septd, $^3J_{\text{H7-H5}} = 8,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H7-H8}} = 6,9\text{Hz}$, H7), $4,20$ (1H, dd, $^2J_{\text{H6a-H6b}} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6a-H5}} = 3,3\text{Hz}$, H6a), $4,27$ (1H, dd, $^2J_{\text{H6b-H6a}} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6b-H5}} = 8,1\text{Hz}$, H6b), $4,48$ (1H, pdt, $^2J_{\text{H5-H6b}} = ^3J_{\text{H5-H7}} = 8,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5-H6a}} = 3,6\text{Hz}$, H5), $7,14$ (1H, qd, $^3J_{\text{H2-H3}} = 15,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H2-H1}} = 6,6\text{Hz}$, H2), $7,27$ (1H, qd, $^3J_{\text{H3-H2}} = 15,3\text{Hz}$, $^4J_{\text{H3-H1}} = 1,5\text{Hz}$, H3).

RMN ^{13}C du **75** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 14,79$ (C8), $18,12$ (C8'), $18,61$ (C1), $28,58$ (C7), $58,62$ (C5), $63,45$ (C6), $122,01$ (C3), $146,80$ (C2), $154,80$ (C9), $165,12$ (C4).

Synthèse du (S)-3-((S)-2-((S)-((R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)(hydroxy)méthyl)but-3-enoyl)-4-isopropoxyloxazolidin-2-one (**74**)



Protocole 1 : Dans un ballon de 50 ml, le composé **75** (0,253 g, 1,28 mmol, 1,0 éq) est coévaporé 3 fois au Toluène puis rigoureusement séché sur pompe à palette. Il est ensuite mis sous atmosphère

d'argon et dilué dans 5 ml de DCM fraîchement distillé. La solution est refroidie à -78°C et sous agitation est ajouté, à l'aide d'une seringue, 1,4 ml de Bu_2BOTf (1,4 ml, 1,4 mmol, 1,09 éq). A noter que le Bu_2BOTf provient d'une solution de Bu_2BOTf 1M dans le DCM (Acros Organic 60669-69-4) **ouvert le jour même ou d'une solution de Bu_2BOTf 98% redistillée le jour même sous vide intense**. Ensuite, la triéthylamine **fraichement distillée** (0,25 ml, 1,80 mmol, 1,4 éq) est ajoutée 5 min plus tard. Le mélange est agité durant une heure supplémentaire à -78°C puis 15 min à 0°C . Elle est ensuite refroidie de nouveau à -78°C et l'aldéhyde **52a** (0,25 g, 1,92 mmol, 1,5 éq) **fraichement distillé** lui aussi est ajouté goutte-à-goutte sur 3 min. Le mélange est agité 1,5h supplémentaire à -78°C et 1h à 0°C . Le mélange est contrôlé par CCM (Eluant AE/EP = 2/8) puis partitionné entre une solution d'acide citrique concentré ($\text{pH} = 1$) et 50 ml de mélange de solvant AE/hex = 1/1. La phase organique est lavée à la saumure, concentrée et reprise dans 10 ml Et_2O . Sous forte agitation à 0°C est ajouté 1,5 ml de tampon phosphate $\text{pH} = 7$ et 1,5 ml de peroxyde d'hydrogène 30%. Le mélange est agité 1h à 0°C puis la phase organique est lavée à l'aide d'une solution de NaHCO_3 , ensuite avec de la saumure, séchée sur Na_2SO_4 , filtrée sur coton et concentrée. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 1,5/8,5) pour donner le composé **74** (90 mg, 0,27 mmol, 21%) sous forme d'huile incolore d'une grande pureté.

Protocole 2 : Dans un ballon de 50 ml, le composé **75** (0,3 g, 1,52 mmol, 1,0 éq) est coévaporé trois fois dans le toluène puis dilué dans 10 ml de DCM fraîchement distillé sous argon. La solution est refroidie à -78°C puis un goutte-à-goutte de 9-BBN triflate (3,2 ml, 1,60 mmol, 1,05 éq) est ajouté sur 3 min suivi par de la triéthylamine (0,62 ml, 4,56 mmol, 3,0 éq) fraîchement distillée. Le mélange est ensuite agité pendant 1h à -78°C , puis 0,5h à 0°C . Il est ensuite refroidi à -78°C pour l'ajout sur une dizaine de minutes du composé **52a** (0,6 g, 4,56 mmol, 3,0 éq) fraîchement distillé. Le ballon est agité pendant 1,5h à -78°C puis 1,5h à 0°C , puis est ensuite partitionné dans l'eau acide ($\text{pH} = 3$) et dans un mélange Hex-AE. La phase organique est récupérée puis concentrée et reprise dans 15 ml Et_2O en présence de peroxyde d'hydrogène 30%, et de tampon phosphate $\text{pH} = 7$ à 0°C pendant une nuit. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaHCO_3 , puis à la saumure, séchée sur Na_2SO_4 , filtrée sur coton, séchée et concentrée. Purification par colonne chromatographique Eluant AE/EP = 1,5/8,5 pour obtenir le composé **74** (144 mg, 0,44 mmol, 29%) attendu ainsi que 20 mg (4%) de produit dit de diastéréosélectivité anti Evans.

HRMS (ESI^+): calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NNaO}_6$ 350,1574; trouvée 350,1574

RMN ^1H du **74** (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 0,82$ (3H, d, $^3J_{\text{H}13-\text{H}12} = 6,9\text{Hz}$, H13), $0,89$ (3H, d, $^3J_{\text{H}13'-\text{H}12} = 6,9\text{Hz}$, H13'), $1,29$ (3H, s, H9), $1,35$ (3H, s, H9'), $2,29$ (1H, septd, $^3J_{\text{H}12-\text{H}10} = 8,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H}12-\text{H}13} = 6,9\text{Hz}$, H12), $3,11$ (1H, br, OH), $3,87$ (1H, dd, $^3J_{\text{H}3-\text{H}2} = 7,8\text{Hz}$, $^3J_{\text{H}3-\text{H}4} = 3,9\text{Hz}$, H3), $3,92-3,99$ (2H, m, H1a + H2), $4,04$ (1H, m, H1b), $4,19$ (1H, dd, $^2J_{\text{H}11a-\text{H}11b} = 9,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H}11a-\text{H}10} = 3,3\text{Hz}$, H11a), $4,25$ (1H, dd, $^2J_{\text{H}11b-\text{H}11a} = 9,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H}11b-\text{H}10} = 8,1\text{Hz}$, H11b), $4,44$ (1H, pdt, $^3J_{\text{H}10-\text{H}12} = ^3J_{\text{H}10-\text{H}11b} = 8,4\text{Hz}$, $^3J = 3,9\text{Hz}$, H10), $4,82$ (1H, dd, $^3J_{\text{H}4-\text{H}5} = 9,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H}4-\text{H}3} = 3,9\text{Hz}$, H4), $5,37$ (1H, dd, $^3J_{\text{H}7a-\text{H}6} = 10,2\text{Hz}$, $^2J_{\text{H}7a-\text{H}7b} = 1,5\text{Hz}$, H7a), $5,42$ (1H, ddd, $^3J_{\text{H}7b-\text{H}6} = 17,4\text{Hz}$, $^2J_{\text{H}7b-\text{H}7a} = 1,5\text{Hz}$, $^4J_{\text{H}7b} = 0,9\text{Hz}$, H7b), $5,95$ (1H, ddd, $^3J_{\text{H}6-\text{H}7b} = 17,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H}6-\text{H}7a} = 10,2\text{Hz}$, $^3J_{\text{H}6-\text{H}4} = 9,0\text{Hz}$, H6),

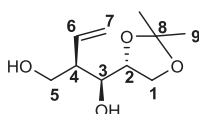
RMN ^{13}C du **74** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 14,79$ (C13), $17,97$ (C13'), $25,38$ (C9), $26,80$ (C9'), $28,52$ (C12), $49,50$ (C4), $58,28$ (C10), $63,27$ (C11), $67,36$ (C1), $72,87$ (C3), $75,91$ (C2), $109,39$ (C8), $122,15$ (C7), $131,17$ (C6), $153,41$ (C14), $174,31$ (C5).

RMN ^1H du **produit de type anti-Evans** (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 0,84$ (3H, d, $^3J_{\text{H13-H12}} = 6,9\text{Hz}$, H13), $0,90$ (3H, d, $^3J_{\text{H13'-H12}} = 7,2\text{Hz}$, H13'), $1,34$ (3H, s, H9), $1,42$ (^3H , s, H9'), $2,32$ (2H, m, H12 + OH), $3,86$ (1H, dd, $^3J_{\text{H3-H4}} = 8,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H3-H2}} = 2,7\text{Hz}$, H3), $3,89$ (1H, dd, $^2J_{\text{H1a-H1b}} = 7,8\text{Hz}$, $^3J_{\text{H1a-H2}} = 6,6\text{Hz}$, H1a), $3,99$ (1H, dd, $^2J_{\text{H1b-H1a}} = 7,8\text{Hz}$, $^3J_{\text{H1b-H2}} = 6,9\text{Hz}$, H1b), $4,16-4,30$ (3H, m, H11 + H2), $4,49$ (1H, m, H10), $4,88$ (1H, pt, $^3J_{\text{H4-H3}} = ^3J_{\text{H4-H6}} = 8,7\text{Hz}$, H4), $5,27$ (1H, dd, $^3J_{\text{H7a-H6}} = 10,2\text{Hz}$, $^2J_{\text{H7a-H7b}} = 1,2\text{Hz}$, H7a), $5,39$ (1H, ddd, $^3J_{\text{H7b-H6}} = 17,1\text{Hz}$, $^2J_{\text{H7b-H7a}} = 1,2\text{Hz}$, $^4J_{\text{H7b-H4}} = 0,6\text{Hz}$, H7b), $5,91$ (1H, ddd, $^3J_{\text{H6-H7b}} = 17,1\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H7a}} = 10,2\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H4}} = 9,0\text{Hz}$, H6).

Synthèse du (1S,2R)-1-((R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-vinylpropane-1,3-diol (**73**)



Dans un ballon de 50 ml, est dilué à 0°C le composé **74** (0,193 g, 0,59 mmol, 1,0 éq) dans du THF (4,4 ml) et de l'eau distillée (0,22 ml). Le LiBH_4 (31 mg, 1,37 mmol, 2,3 éq) est dilué dans Et_2O (0,70 ml) et est ajouté à la solution lentement sur 5 min. Le mélange est laissé sous agitation pendant 1h à 0°C . La réaction est ensuite quenchée par ajout d'une solution de soude (3,65 ml, 2M) et diluée dans Et_2O (10 ml). La phase organique est décantée, lavée avec une solution de NaHCO_3 saturée puis à la saumure, séchée sur Na_2SO_4 , filtrée sur coton et concentrée. Purification par colonne chromatographique du brut réactionnel (Euant AE/EP = 4/6) nous permet d'isoler une masse $m = 140$ mg de produit **73** (92 mg, 0,46 mmol, 77%) en co-élution avec l'oxazolidinone **90** (1/0,82).

MS (ESI^+) : $m/z = 225,1$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$

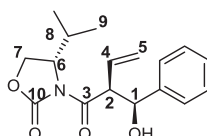
RMN ^1H du **73** (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 1,33$ (3H, s, H9), $1,39$ (3H, s, H9'), $2,47$ (1H, m, H4), $2,73$ (2H, br, 2*OH), $3,77$ (2H, d, $^3J_{\text{H5-H4}} = 5,7\text{Hz}$, H5), $3,85$ (1H, dd, $^3J_{\text{H3-H2}} = 6,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H3-H4}} = 3,3\text{Hz}$, H3), $3,91-4,05$ (3H, m, H1 + H2), $5,23$ (2H, m, H7), $5,89$ (1H, ddd, $^3J_{\text{H6-H7a}} = 16,8\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H7b}} = 10,8\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H4}} = 9,0\text{Hz}$, H6).

RMN ^{13}C du **73** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 25,47$ (C9), $26,80$ (C9'), $48,60$ (C4), $64,88$ (C5), $66,60$ (C1), $73,19$ (C3), $77,13$ (C2), $108,98$ (C8), $119,38$ (C6), $134,59$ (C7).

Synthèse du (S)-3-((S)-2-((S)-hydroxy(phenyl)méthyl)but-3-enoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one (**76d**)



Dans un ballon de 50 ml, le composé **75** (0,17 g, 0,87 mmol, 1,0 éq) est coévaporé trois fois dans le toluène puis dilué dans 5 ml de DCM fraîchement distillé sous argon. La solution est refroidie à -78°C

puis un goutte-à-goutte de 9-BBN triflate (1,9 ml, 0,96 mmol, 1,1 éq) est ajouté sur 3 min suivi par de la Et₃N (0,29 ml, 2,18 mmol, 2,5 éq) fraîchement distillée. Le mélange est ensuite agité pendant 1h à -78°C, puis 0,5h à 0°C). Le mélange est une nouvelle fois refroidi à -78°C pour permettre l'ajout lent du benzaldéhyde (0,14 g, 1,31 mmol, 1,5 éq) fraîchement distillé. Le mélange est agité pendant 1,5h à -78°C puis 1,5h à 0°C puis ensuite partitionné dans l'eau acide (pH = 3) et dans 25 ml Hex-AE (1/1). La phase organique est récupérée puis concentrée et reprise dans 10 ml Et₂O en présence de peroxyde d'hydrogène 30% et de tampon phosphate pH = 7 à 0°C pendant une nuit. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaHCO₃, puis à la saumure, séchée sur Na₂SO₄, filtrée sur coton, séchée et concentrée. Purification par colonne chromatographique Eluant AE/EP = 1,5/8,5 pour obtenir le composé **76d** (220 mg, 0,72 mmol, 83%) attendu.

MS (ESI⁺) : m/z = 326,2 [M+Na]⁺

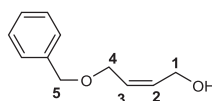
RMN ¹H du **76d** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 0,74 (3H, d, ³J_{H9-H8} = 6,9Hz, H9), 0,80 (3H, d, ³J_{H9'-H8} = 6,9Hz, H9'), 2,21 (1H, septd, ³J_{H8-H9} = 6,9Hz, ³J = 4,2Hz, H8), 3,05 (1H, br, OH), 3,86 (1H, pt, ²J_{H7a-H7b} = 9,0Hz, ³J_{H7a-H6} = 8,4Hz, H7a), 4,01 (1H, dd, ²J_{H7b-H7a} = 9,0Hz, ³J_{H7b-H6} = 2,7Hz, H7b), 4,14 (1H, m, H6), 4,86 (1H, dd, ³J_{H2-H4} = 8,7Hz, ³J_{H2-H1} = 6,0Hz, H2), 4,95 (1H, d, ³J_{H1-H2} = 6,0Hz, H1), 5,27 (2H, m, H5), 5,94 (1H, m, H4), 7,17-7,36 (5H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **76d** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 14,68 (C9), 17,91 (C9'), 28,44 (C8), 54,73 (C2), 58,45 (C6), 63,23 (C7), 74,23 (C1), 121,38 (C5), 126,68 (2*C-(o, m)-Ph), 127,86 (C-(p)-Ph), 128,22 (2*C-(o, m)-Ph), 132,12 (C4), 140,70 (Cipso), 153,32 (C10), 173,03 (C3).

Synthèse du (Z)-4-(benzyloxy)but-2-en-1-ol (**92a**)



Dans un bicol de 500 ml surmonté d'un réfrigérant est dilué sous argon 4,55 g (113,5 mmol, 1,0 éq) de NaH dans 100 ml de THF fraîchement distillé. Sous agitation à RT est ajouté à l'aide d'une seringue automatique de 2Z-buten-1,4-diol (10 g, 113,6 mmol, 1 éq) dilué dans 20 ml de THF distillé sur une période de 1,5h. Une fois le réactif ajouté en totalité, le mélange est chauffé durant une heure à 50°C puis à cette température est ajouté à l'aide de la même seringue le BnBr (13,6 ml, 113,6 mmol, 1 éq) dilué dans 25 ml de THF distillé sur une période de 3h. Le mélange est laissé agiter durant 3h supplémentaire à 50°C puis la nuit à RT. La réaction est contrôlée par CCM (Eluant AE/EP = 2/8) puis hydrolysée lentement avec 50 ml d'eau distillée à 0°C. La phase aqueuse est extraite à AE (3*30 ml) puis les phases organiques combinées sont lavées à NaCl saturée, séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton et concentrées. Purification sur colonne de silice du mélange brut dans un éluant AE/EP = 2/8. Une masse m = 15,11 g (87,1 mmol, 77%) est obtenue sous forme d'huile incolore.

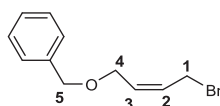
RMN ¹H de **92a** (CDCl₃, 300MHz)

$\delta = 2,10$ (1H, br, OH), 4,08 (2H, d, $^3J_{H4-H3} = 5,7\text{Hz}$, H4), 4,15 (2H, dd, $^3J_{H1-H2} = 6,0\text{Hz}$, $^4J_{H1-H3} = 0,6\text{Hz}$ H1), 4,52 (2H, s, H5), 5,67-5,86 (2H, m, H2 + H3), 7,25-7,39 (5H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C de **92a** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 58,79$ (C1), 65,75 (C4), 72,60 (C5), 127,93 (C2), 127,98 (2*C-(o,m)-Ph), 128,32 (C-(p)-Ph), 128,58 (2*C-(o,m)-Ph), 132,50 (C3), 137,95 (Cipso).

Synthèse du (Z)-(((4-bromobut-2-en-1-yl)oxy)methyl)benzene (**92b**)



Dans un ballon de 250 ml sous argon à 0°C est suspendu PPh_3 (19,2 g, 73,1 mmol, 1,0 éq) dans 50 ml de Toluène anhydre. Sous agitation est ajoutée une solution 5M de Br_2 (3,75 ml, 73,0 mmol, 1,0 éq) dans CCl_4 (15 ml) suivie par un goutte-à-goutte de **92a** mis en solution dans un mélange Pyridine (5,0 ml) et Toluène (5,0 ml). Le mélange est laissé sous agitation à RT pour la nuit. Le solvant est ensuite évaporé puis le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique éluant AE/EP = 0,25/9,75 puis 0,5/9,5) et séché rigoureusement sous pompe pour obtenir **92b** (13,11 g, 54,3 mmol, 75%) sous forme d'huile incolore. Pour plus de pureté le produit est distillé sous pression réduite. (bp = 80°C, 0,13 mmHg).

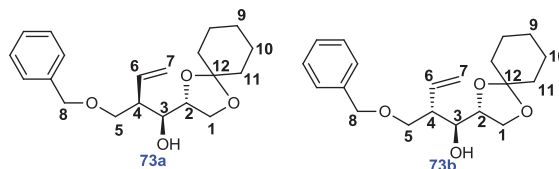
RMN ^1H du **92b** (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 4,00$ (2H, d, $^3J_{H1-H2} = 8,1\text{Hz}$, H1), 4,17 (2H, dd, $^3J_{H4-H3} = 6,3\text{Hz}$, $^4J_{H4-H2} = 1,2\text{Hz}$, H4), 4,55 (2H, s, H5), 5,78 (1H, m, H3), 5,92 (1H, m, H2), 7,28-7,42 (5H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **92b** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 26,63$ (C1), 65,00 (C4), 72,56 (C5), 127,85 (C-(p)-Ph), 127,88 (2*C-(o,m)-Ph), 128,49 (C2), 128,54 (2*C-(o,m)-Ph), 131,19 (C3), 137,98 (Cipso).

Synthèse du (1S,2R)-2-((benzyloxy)methyl)-1-((R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)but-3-en-1-ol (**73a**) et du (1S,2S)-2-((benzyloxy)methyl)-1-((R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)but-3-en-1-ol (**73b**)



Dans un ballon sous argon à 0°C sont suspendus **92** (0,57 g, 3,3 mmol, 1,0 éq), **52b** (0,8 g, 3,3 mmol, 1,0 éq), et de la poussière de zinc (1,34 g, 20,46 mmol, 6,2 éq) dans 10 ml de THF fraîchement distillé. Une solution de NH_4Cl (1,2 ml) saturée est ajoutée goutte-à-goutte sur une période de 1h. Le mélange est agité à RT pendant 2h supplémentaires puis le mélange est filtré sur Célite, lavé précautionneusement avec AE (3*20 ml). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution HCl 1N (10 ml), puis une fois à l'eau distillée (10 ml) et à la saumure (25 ml), séchées sur

Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par une colonne rapide éluant AE/EP = 0,5/9,5. Puis une deuxième colonne manuelle est montée (25 cm de silice, diamètre 1,5 cm, Eluant AE/EP = 0,5/9,5 (500 ml) puis AE/EP = 0,6/9,4 (300 ml) et 0,7/9,3 (200 ml)) pour un brut de maximum 0,75 g. Ces conditions permettent de sortir les composés **73b** (0,257 g, 0,75 mmol, 23%) et **73a** (0,374 g, 1,09 mmol, 33%) avec très peu de fractions doubles. Les deux composés sont obtenus sous forme d'huiles incolores.

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₂₀H₂₈NaO₄ 355,1880; trouvée 355,1879

[α]_D = -2,34 (c 5,85 - CH₂Cl₂)

RMN ¹H du **73b** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,39 (2H, br, H9), 1,51-1,66 (8H, m, H10 + H11), 2,45 (1H, m, H4), 2,89 (1H, br, OH), 3,68 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 4,5Hz, H5a), 3,81 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,0Hz, ³J_{H5b-H4} = 4,8Hz, H5b), 3,83 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 6,6Hz, ³J_{H3-H2} = 5,7Hz, H3), 3,93 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 7,8Hz, ³J_{H1a-H1b} = 6,6Hz, H1a), 4,01 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 7,8Hz, ³J_{H1b-H2} = 6,0Hz, H1b), 4,06 (1H, m, H2), 4,52 (2H, s, H8), 5,17 (2H, m, H7), 5,91 (1H, m, H6), 7,25-7,38 (5H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **73b** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 23,93 (C10), 24,09 (C10'), 25,27 (C9), 34,97 (C11), 36,38 (C11'), 46,30 (C4), 65,15 (C1), 71,60 (C5), 73,04 (C3), 73,62 (C8), 76,69 (C2), 109,66 (C12), 117,36 (C7), 127,77 (2*C-(o,m)-Ph), 127,86 (C-(p)-Ph), 128,52 (2*C-(o,m)-Ph), 136,65 (C6), 137,92 (Cipso).

HRMS (ESI⁺) du **73b**: calculée pour C₂₀H₂₈NaO₄ 355,1880; trouvée 355,1879

[α]_D = 7,1 (c 6,14 - CH₂Cl₂)

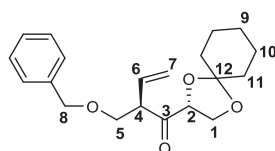
RMN ¹H du **73a** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,38 (2H, br, H9), 1,53-1,63 (8H, m, H10 + H11), 2,66 (1H, m, H4), 2,82 (1H, br, OH), 3,67 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 4,5Hz, H5a), 3,71 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,0Hz, ³J_{H5b-H4} = 5,4Hz, H5b), 3,87 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 7,2Hz, ³J_{H3-H2} = 2,7Hz, H3), 3,89-4,05 (3H, m, H1 + H2), 4,53 (2H, s, H8), 5,22 (2H, m, H7), 5,99 (1H, m, H6), 7,25-7,39 (5H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **73a** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 23,99 (C10), 24,18 (C10'), 25,32 (C9), 34,96 (C11), 36,64 (C11'), 45,93 (C4), 66,58 (C1), 73,38 (C5), 73,66 (C8), 74,29 (C3), 76,24 (C2), 109,45 (C12), 118,61 (C7), 127,76 (2*C-(o,m)-Ph), 127,94 (C-(p)-Ph), 128,61 (2*C-(o,m)-Ph), 134,69 (C6), 137,92 (Cipso).

Synthèse du (R)-2-((benzyloxy)methyl)-1-((R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)but-3-en-1-one (**116a**)



Dans un ballon de 50 ml sous argon est dilué le composé **73a** (0,385 g, 1,16 mmol, 1,0 éq) dans du DCM anhydre. A RT et sous agitation est ajouté le PCC (1,0 g, 4,64 mmol, 4,0 éq). Le mélange est agité durant 24h à RT puis contrôlé par CCM (Eluant AE/EP = 0,5/10). Le mélange est filtré sur Silice pad, élué avec de l'Et₂O (3*15 ml). La phase organique est ensuite filtrée et concentrée puis purifiée

par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 0,5/10) pour donner le composé **116a** (0,275 g, 0,83 mmol, 64%) sous forme d'une huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₀H₂₆NaO₄ 353,1723; trouvée 353,1730

[α]_D = 17,0 (c 3,03 - CH₂Cl₂)

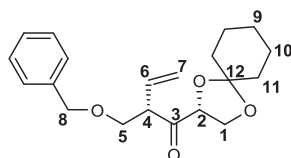
RMN ¹H du **116a** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,42 (2H, br, H9), 1,56-1,74 (8H, m, H10 + H11), 3,54 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,0Hz, ³J_{H5a-H4} = 5,4Hz, H5a), 3,85 (1H, pt, ²J_{H5b-H5a} = ³J_{H5b-H4} = 9,0Hz, H5b), 4,05 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 8,4Hz, ³J_{H1a-H2} = 6,0Hz, H1a), 4,06 (1H, m, H4), 4,15 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 8,4Hz, ³J_{H1b-H2} = 7,5Hz, H1b), 4,46 (1H, d, ²J_{H8-H8'} = 12,0Hz, H8), 4,51 (1H, d, ²J_{H8'-H8} = 12,0Hz, H8'), 4,54 (1H, dd, ³J_{H2-H1b} = 7,5Hz, ³J_{H2-H1a} = 6,0Hz, H2), 5,23 (H, ddd, ³J_{H7a-H6} = 10,2Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,2Hz, ⁴J_{H7a-H4} = 0,6Hz, H7a), 5,26 (1H, pdt, ³J_{H7b-H6} = 17,1Hz, ²J_{H7b-H7a} = ⁴J_{H7b-H4} = 1,2Hz, H7b), 5,72 (1H, ddd, ³J_{H6-H7b} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7a} = 10,2Hz, ³J_{H6-H4} = 8,4Hz, H6), 7,23-7,36 (5H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **116a** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 23,89 (C10), 24,03 (C10'), 25,16 (C9), 34,75 (C11), 35,61 (C11'), 52,24 (C4), 65,49 (C1), 70,21 (C5), 73,38 (C8), 79,65 (C2), 111,85 (C12), 119,75 (C7), 127,65 (2*C-(o,m)-Ph), 127,68 (C-(p)-Ph), 128,42 (2*C-(o,m)-Ph), 132,12 (C6), 138,08 (Cipso), 208,53 (C3).

Synthèse du (S)-2-((benzyloxy)methyl)-1-((R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)but-3-en-1-one (**116b**)



Le même protocole d'oxydation avec le PCC est appliqué sur le composé **73b** pour isoler après colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 0,5/10) le composé **116b** (67%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₀H₂₆NaO₄ 353,1723; trouvée 353,1730

[α]_D = -0,52 (c 3,64 - CH₂Cl₂)

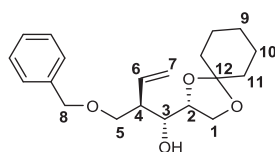
RMN ¹H du **116b** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,38 (2H, br, H9), 1,51-1,68 (8H, m, H10 + H11), 3,55 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 8,7Hz, ³J_{H5a-H4} = 5,4Hz, H5a), 3,77 (1H, t, ²J_{H5b-H5a} = ³J_{H5b-H4} = 8,7Hz, H5b), 3,99 (1H, pdt, ³J_{H4-H5b} = ³J_{H4-H6} = 8,7, ³J_{H4-H5a} = 5,4Hz, H4), 4,05 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 8,4Hz, ³J_{H1a-H2} = 5,7Hz, H1a), 4,12 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 8,4Hz, ³J_{H1b-H2} = 7,8Hz, H1b), 4,46 (2H, s, H8), 4,51 (1H, dd, ³J_{H2-H1b} = 7,5Hz, ³J_{H2-H1a} = 5,7Hz, H2), 5,16 (2H, m, H7), 5,76 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,7Hz, ³J_{H6-H7b} = 9,9Hz, ³J_{H6-H4} = 8,7Hz, H6), 7,20-7,34 (5H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **116b** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 23,87 (C10), 23,99 (C10'), 25,14 (C9), 34,78 (C11), 35,59 (C11'), 52,72 (C4), 65,70 (C1), 71,12 (C5), 73,34 (C8), 80,15 (C2), 111,61 (C12), 119,25 (C7), 127,66 (2*C-(o,m)-Ph), 127,73 (C-(p)-Ph), 128,44 (2*C-(o,m)-Ph), 132,43 (C6), 137,98 (Cipso), 208,84 (C3).

Synthèse du (1R,2R)-2-((benzyloxy)méthyl)-1-((R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)but-3-en-1-ol (**73c**)



Dans un ballon de 100 ml est dilué le composé **116a** (0,5 g, 1,50 mmol, 1,0 éq) sous argon dans le THF fraîchement distillé (12 ml). Le mélange est ensuite refroidi à -78°C , puis sous agitation est ajouté une goutte-à-goutte de K-selectride (3,1 ml, 3,1 mmol, 2 éq) sur une période 0,5h. La réaction est ensuite agitée durant 2h à -78°C , puis laissée remonter à RT pour 3h supplémentaires. La réaction est suivie par CCM (Eluant AE/EP = 0,5/10), puis hydrolysée avec 10 ml d'eau distillée une fois terminée. La phase aqueuse est extraite à AE (4*10 ml) et les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées, concentrées et purifiées par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 0,5/10) pour obtenir le composé **73c** (0,326 g, 0,97 mmol, 64%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI^+) du **73c**: calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NaO}_4$ 355,1880; trouvée 355,1879

$[\alpha]_{\text{D}} = -4,9$ (c 3,01 - CH_2Cl_2)

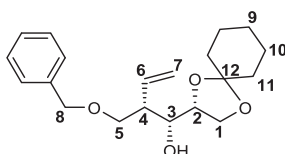
RMN ^1H du **73c** (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 1,39$ (2H, br, H9), 1,51-1,69 (8H, m, H10 + H11), 2,54 (1H, m, H4), 2,71 (1H, br, OH), 3,59 (1H, dd, $^3J_{\text{H3-H4}} = 7,5\text{Hz}$, $^3J_{\text{H3-H2}} = 4,2\text{Hz}$, H3), 3,67 (1H, dd, $^2J_{\text{H5a-H5b}} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5a-H4}} = 5,4\text{Hz}$, H5a), 3,71 (1H, dd, $^2J_{\text{H5b-H5a}} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5b-H4}} = 5,1\text{Hz}$, H5b), 3,79 (1H, pt, $^2J_{\text{H1a-H1b}} = 7,8\text{Hz}$, $^3J_{\text{H1a-H2}} = 7,5\text{Hz}$, H1a), 3,96 (1H, dd, $^2J_{\text{H1b-H1a}} = 8,1\text{Hz}$, $^3J_{\text{H1b-H2}} = 6,6\text{Hz}$, H1b), 4,18 (1H, ptd, $^3J_{\text{H2-H1a}} = ^3J_{\text{H2-H1b}} = 6,9\text{Hz}$, $^3J_{\text{H2-H3}} = 4,2\text{Hz}$, H2), 4,50 (H, d, $^2J_{\text{H8-H8'}} = 12,3\text{Hz}$, H8), 4,54 (1H, d, $^2J_{\text{H8'-H8}} = 12,3\text{Hz}$, H8'), 5,16 (1H, dd, $^3J_{\text{H7a-H6}} = 10,2\text{Hz}$, $^2J_{\text{H7a-H7b}} = 1,8\text{Hz}$, H7a), 5,20 (1H, ddd, $^3J_{\text{H7b-H6}} = 17,1\text{Hz}$, $^2J_{\text{H7b-H7a}} = 1,8\text{Hz}$, $^4J_{\text{H7b-H4}} = 0,6\text{Hz}$, H7b), 5,81 (1H, ddd, $^3J_{\text{H6-H7b}} = 17,1\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H7a}} = 10,2\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H4}} = 9,0\text{Hz}$, H6), 7,22-7,38 (5H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **73c** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 23,89$ (C10), 24,05 (C10'), 25,20 (C9), 34,90 (C11), 36,10 (C11'), 48,29 (C4), 66,02 (C1), 71,08 (C5), 71,91 (C3), 73,30 (C8), 76,36 (C2), 109,61 (C12), 117,86 (C7), 127,60 (2*C-(o,m)-Ph + C-(p)-Ph), 128,38 (2*C-(o,m)-Ph), 136,50 (C6), 138,23 (Cipso).

Synthèse du (1R,2S)-2-((benzyloxy)méthyl)-1-((R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)but-3-en-1-ol (**73d**)



Le protocole de réduction sélective par le K-sélectride précédent est appliqué également sur le composé **116b** (94%) pour obtenir après purification sur colonne de silice (Eluant AE/EP = 0,5/10) le composé **73d**.

HRMS (ESI^+) du **73d**: calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NaO}_4$ 355,1880; trouvée 355,1879

$[\alpha]_D = 3,1$ (c 4,02 - CH₂Cl₂)

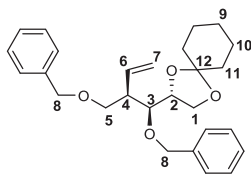
RMN ¹H du **73d** (CDCl₃, 300MHz)

$\delta = 1,39$ (2H, br, H9), 1,52-1,68 (8H, m, H10 + H11), 2,37 (1H, m, H4), 2,61 (1H, br, OH), 3,53 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 5,7Hz, H5a), 3,63-3,73 (2H, m, H1a + H5b), 3,77 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 6,6Hz, ³J_{H3-H2} = 3,0Hz, H3), 3,98 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 8,1Hz, ³J_{H1b-H2} = 6,3Hz, H1b), 4,10 (1H, pq, ³J_{H2-H1a} = ³J_{H2-H1b} = ³J_{H2-H3} = 6,6Hz, H2), 4,50 (1H, d, ²J_{H8-H8'} = 12,0Hz, H8), 4,56 (1H, d, ²J_{H8'-H8} = 12,0Hz, H8'), 5,11 (1H, ddd, ³J_{H7a-H6} = 17,4Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,8Hz, ⁴J_{H7a-H4} = 0,9Hz, H7a), 5,18 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 10,5Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,8Hz, H7b), 5,90 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,5Hz, ³J_{H6-H4} = 9,0Hz, H6), 7,21-7,40 (5H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **73d** (CDCl₃, 75MHz)

$\delta = 23,90$ (C10), 24,08 (C10'), 25,20 (C9), 35,16 (C11), 36,37 (C11'), 47,23 (C4), 65,71 (C1), 71,29 (C5), 72,25 (C3), 73,36 (C8), 77,25 (C2), 110,05 (C12), 118,19 (C7), 127,70 (2*C-(o,m)-Ph + C-(p)-Ph), 128,46 (2*C-(o,m)-Ph), 134,85 (C6), 138,23 (Cipso).

Synthèse du (R)-2-((1S,2R)-1-(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)but-3-en-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (**111a**)



Dans un ballon de 100 ml placé sous argon, le composé **73a** (1,75 g, 5,27 mmol, 1,0 éq) est dilué dans le DMF anhydre (15 ml). Sous agitation est ajouté le BnBr (1,26 ml, 10,54 mmol, 2,0 éq) suivi du NaH (0,430 g, 10,60 mmol, 2,0 éq). Après une nuit à RT, le mélange est hydrolysé par H₂O distillée (15 ml). Les phases aqueuses sont extraites à AE (4*10 ml), et les phases organiques combinées sont lavées à H₂O distillée (5*5 ml), lavées à la saumure (10 ml), séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton, concentrées et purifiées sur colonne de silice (AE/EP = 0,3/10) pour donner le composé **111a** sous forme d'huile incolore (2,08 g, 4,93 mmol, 93%).

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₇H₃₄NaO₄ 445,2349; trouvée 445,2350

$[\alpha]_D = 4,7$ (c 3,79 - CH₂Cl₂)

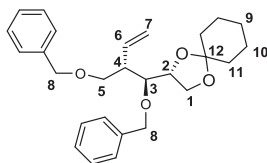
RMN ¹H du **111a** (CDCl₃, 300MHz)

$\delta = 1,44$ (2H, br, H9), 1,556-1,72 (8H, m, H10 + H11), 2,78 (1H, m, H4), 3,46 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 6,0Hz, H5a), 3,64 (1H, pt, ²J_{H5b-H5a} = ³J_{H5b-H4} = 9,3Hz, H5b), 3,89 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 8,1Hz, ³J_{H1a-H2} = 7,2Hz, H1a), 4,01 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 7,8Hz, ³J_{H1b-H2} = 6,0Hz, H1b), 4,03 (1H, m, H3), 4,14 (1H, m, H2), 4,48 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,0Hz, H8a), 4,55 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,0Hz, H8b), 4,63 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,4Hz, H8'a), 4,77 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,4Hz, H8'b), 5,19 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 10,2Hz, ²J_{H7a-H7a} = 2,1Hz, H7a), 5,24 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 17,1Hz, ²J_{H7b-H7a} = 2,1Hz, H7b), 5,85 (1H, ddd, ³J_{H6-H7b} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7a} = 10,2Hz, ³J_{H6-H4} = 9,6Hz, H6), 7,27-7,43 (10H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **111a** (CDCl₃, 75MHz)

$\delta = 23,76$ (C10), 23,95 (C10'), 25,08 (C9), 34,67 (C11), 36,22 (C11'), 46,85 (C4), 65,76 (C1), 70,41 (C5), 72,76 (C8), 74,50 (C8'), 76,52 (C2), 78,30 (C3), 108,66 (C12), 118,31 (C7), 127,39 (C-(p)-Ph), 127,46 (C-(p)-Ph), 127,51 (2*C-(o,m)-Ph), 127,56 (2*C-(o,m)-Ph), 128,14 (2*C-(o,m)-Ph), 128,22 (2*C-(o,m)-Ph), 134,87 (C6), 138,13 (Cipso), 138,63 (Cipso).

Synthèse du (R)-2-((1S,2S)-1-(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)but-3-en-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (**111b**)



Le composé **111b** (90%) est obtenu à partir du composé **59d** (2,0 éq de BnBr et NaH dans le DMF) et du composé **73b** (2,0 éq de BnBr et NaH dans le DMF) selon les protocoles de benzylations classiques ci-dessus. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (Eluent AE/EP = 0,3/9,7) afin d'obtenir une huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₇H₃₄NaO₄ 445,2349; trouvée 445,2350

[α]_D = 6,7 (c 5,29 - CH₂Cl₂)

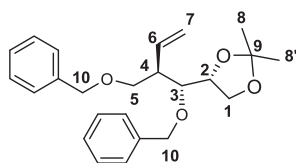
RMN ¹H du **111b** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,40 (2H, br, H9), 1,53-1,68 (8H, br, H10 + H11), 2,53 (1H, m, H4), 3,60 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,0Hz, ³J_{H5a-H4} = 5,1Hz, H5a), 3,67 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,0Hz, ³J_{H5b-H4} = 6,0Hz, H5b), 3,84 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 6,6Hz, ³J_{H3-H2} = 4,8Hz, H3), 3,89 (1H, pt, ²J_{H1a-H1b} = ³J_{H1a-H2} = 7,8Hz, H1a), 3,98 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 7,8Hz, ³J_{H1b-H2} = 6,3Hz, H1b), 4,22 (1H, ddd, ³J_{H2-H1a} = 7,2Hz, ³J_{H2-H1b} = 6,3Hz, ³J_{H2-H3} = 4,8Hz, H2), 4,48 (2H, s, H8), 4,59 (1H, d, ²J_{H8'a-H8-b} = 11,4Hz, H8a), 4,77 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,4Hz, H8b), 5,15 (2H, m, H7), 5,91 (1H, m, H6), 7,22-7,40 (10H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **111b** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 24,03 (C10), 24,20 (C10'), 25,33 (C9), 35,06 (C11), 36,27 (C11'), 47,27 (C4), 65,12 (C1), 70,64 (C5), 73,16 (C8), 74,26 (C8'), 76,83 (C2), 78,67 (C3), 109,47 (C12), 117,44 (C7), 127,60 (C-(p)-Ph), 127,68 (2*C-(o, m)-Ph), 127,69 (C-(p)-Ph), 127,98 (2*C-(o, m)-Ph), 128,43 (4*C-(o, m)-Ph) 137,12 (C6), 138,61 (Cipso), 138,70 (Cipso).

Synthèse du (R)-4-((1R,2R)-1-(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)but-3-en-1-yl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane (**111ca**)



Dans un ballon de 50 ml, le composé **59a** (227 mg, 1,10 mmol, 1,0 éq) est chargé et dilué dans 7 ml de DMF anhydre sous argon. Sous agitation et à 0°C est ajouté le BnBr (0,50 ml, 3,86 mmol, 3,5 éq), et le NaH (155 mg, 3,86 mmol, 3,5 éq), puis le mélange est remonté à température ambiante pendant 3 h. Le suivi de la réaction se fait par CCM (Eluent Et₂O/EP = 3/7 et AE/EP = 0,5/9,5). Une fois la réaction terminée le mélange est hydrolysé doucement par 5 ml d'eau distillée puis la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (4*10 ml). Les phases organiques combinées sont lavées à l'eau distillée (5*10 ml), puis à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel

est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 0,3/10) pour obtenir une huile incolore (360 mg, 0,89 mmol, 89%) du composé **111ca**.

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₂₄H₃₀NaO₄ 405,2036; trouvée 405,2032

[α]_D = 2,0 (c 3,84 - CH₂Cl₂)

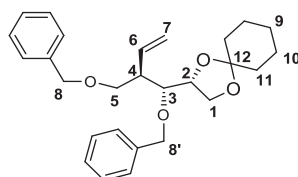
RMN ¹H du **111ca** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,35 (3H, s, H8), 1,44 (3H, s, H8'), 2,50 (1H, m, H4), 3,55 (1H, pt, ³J_{H3-H2} = 3J_{H3-H4} = 6,3Hz, H3), 3,59-3,68 (3H, m, 2H5 + H1a), 3,97 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 8,1Hz, ³J_{H1b-H2} = 6,3Hz, H1b), 4,33 (1H, pdt, ³J_{H2-H1a} = 7,8Hz, ³J_{H2-H1b} = ³J_{H2-H3} = 6,6Hz, H2), 4,48 (2H, s, H10), 4,59 (1H, d, ²J_{H10'a-H10'b} = 11,4Hz, H10'a), 4,83 (1H, ²J_{H10'b-H10'a} = 11,4Hz, H10'b), 5,11 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 10,5Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,5Hz, H7a), 5,17 (1H, ddd, ³J_{H7b-H6} = 17,1Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,5Hz, ⁴J_{H7b-H4} = 0,9Hz, H7b), 5,88 (1H, ddd, ³J_{H6-H7b} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7a} = 10,5Hz, ³J_{H6-H4} = 9,0Hz, H6), 7,23-7,39 (10H, m, Ph-o-H, Ph-m-H, Ph-p-H).

RMN ¹³C du **111ca** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 25,78 (C8), 26,80 (C8'), 47,38 (C4), 66,68 (C1), 70,21 (C5), 73,27 (C10), 74,45 (C10'), 78,63 (C2), 80,93 (C3), 109,01 (C9), 117,18 (C7), 127,57 (C-(p)-Ph), 127,68 (C-(p)-Ph), 127,71 (C-(o, m)-Ph), 128,00 (C-(o, m)-Ph), 128,35 (C-(o, m)-Ph), 128,49 (C-(o, m)-Ph), 137,41 (C6), 138,49 (ipso), 138,94 (Cipso).

Synthèse du (R)-2-((1R,2R)-1-(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)but-3-en-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (**111cb**)



Le composé **111cb** (90%, Elution AE/EP = 0,3/9,7) est obtenu par benzylation du composé **73c** par application du même protocole que celui utilisé pour le composé **111a**.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₇H₃₄NaO₄ 445,2349; trouvée 445,2350

[α]_D = 1,4 (c 3,41 - CH₂Cl₂)

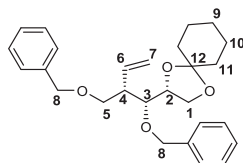
RMN ¹H du **111cb** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,44 (2H, br, H9), 1,56-1,78 (8H, br, H10 + H11), 2,53 (1H, m, H4), 3,59 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 6,9 Hz, ³J_{H3-H2} = 5,7 Hz, H3), 3,62-3,73 (3H, m, H1a + 2H5), 4,02 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 8,1 Hz, ³J_{H1b-H2} = 6,3 Hz, H1b), 4,36 (1H, pdt, ³J_{H2-H1a} = 8,1Hz, ³J_{H2-H1b} = ³J_{H2-H3} = 6,6Hz, H2), 4,51 (2H, m, H8), 4,64 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,4Hz, H8a), 4,91 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,4Hz, H8b), 5,14 (1H, ³J_{H7a-H6} = 10,2Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,8Hz, H7a), 5,20 (1H, ddd, ³J_{H7b-H6} = 17,1Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,8Hz, ⁴J_{H7b-H4} = 0,6Hz, H7b), 5,92 (1H, ddd, ³J_{H6-H7b} = 17,1Hz, ³J_{H6-H7a} = 10,2Hz, ³J_{H6-H4} = 8,7Hz, H6), 7,26-7,43 (10H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **111cb** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 24,07 (C10), 24,18 (C10'), 25,33 (C9), 35,21 (C11), 36,45 (C11'), 47,35 (C4), 66,35 (C1), 70,11 (C5), 73,20 (C8'), 74,39 (C8), 78,43 (C2), 81,29 (C3), 109,48 (C12), 117,05 (C7), 127,51 (C-(p)-Ph), 127,61 (C-(p)-Ph), 127,64 (C-(o, m)-Ph), 127,98 (C-(o, m)-Ph), 128,29 (C-(o, m)-Ph), 128,42 (C-(o, m)-Ph), 137,43 (C6), 138,44 (Cipso), 138,97 (Cipso).

Synthèse du (R)-2-((1R,2S)-1-(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)but-3-en-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (**111d**)



Le composé **111d** (88%) est obtenu par benzylation classique du composé **73d**. Le composé est obtenu sous forme d'huile incolore après une colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 0,3/10).

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₇H₃₄NaO₄ 445,2349; trouvée 445,2350

[α]_D = 6,0 (c 2,37 - CH₂Cl₂)

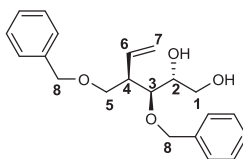
RMN ¹H du **111d** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,42 (2H, br, H9), 1,54-1,76 (8H, m, H10 + H11), 2,29 (1H, m, H4), 3,37 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,0Hz, ³J_{H5a-H4} = 5,7Hz, H5a), 3,57 (1H, pt, ²J_{H1a-H1b} = ³J_{H1a-H2} = 8,1Hz, H1a), 3,61 (1H, pt, ²J_{H5b-H5a} = ³J_{H5b-H4} = 9,0Hz, H5b), 3,74 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 8,4Hz, ³J_{H3-H4} = 2,4Hz, H3), 4,02 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 7,8Hz, ³J_{H1b-H2} = 6,0Hz, H1b), 4,24 (1H, ddd, ³J_{H2-H3} = ³J_{H2-H1a} = 7,8Hz, ³J = 6,0Hz, H2), 4,45 (2H, s, H8), 4,62 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,7Hz, H8'a), 4,99 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,7Hz, H8'b), 5,11 (1H, ddd, ³J_{H7a-H6} = 17,1Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,8Hz, ⁴J_{H7a-H4} = 0,6Hz, H7a), 5,15 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 10,2Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,8Hz, H7b), 5,78 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,1Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,2Hz, ³J_{H6-H4} = 9,6Hz, H6), 7,25-7,43 (10H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **111d** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 24,09 (C10), 24,20 (C10'), 25,33 (C9), 35,41 (C11), 36,63 (C11'), 47,40 (C4), 65,78 (C1), 70,71 (C5), 73,20 (C8), 74,21 (C8'), 79,08 (C2), 79,74 (C3), 109,99 (C12), 118,32 (C7), 127,45 (C-(p)-Ph), 127,72 (C-(p)-Ph), 127,86 (2*C-(o,m)-Ph), 128,00 (2*C-(o,m)-Ph), 128,28 (2*C-(o,m)-Ph), 128,47 (2*C-(o,m)-Ph), 134,85 (C6), 138,37 (Cipso), 139,33 (Cipso).

Synthèse du (2R,3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-ene-1,2-diol (**112a**)



Dans un ballon de 50 ml est dilué le composé **111a** (0,22 g, 0,52 mmol, 1,0 éq) dans une solution de TFA 90% (5 ml) à 0°C. Le mélange est remonté à RT pour 5h puis dilué dans 10 ml de H₂O distillée. La phase aqueuse est extraite à CHCl₃ (3*10 ml) et les phases organiques sont lavées avec une solution de NaHCO₃ saturée (10 ml), puis avec une solution de saumure (15 ml), séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton et concentrées. Le résidu est repris dans 5 ml de MeOH, puis à RT sous agitation, est ajouté MeONa (100 mg, 1,8 mmol, 3,5 éq) pour une durée de 3h. Le MeOH est ensuite évaporé puis le résidu liquide est partitionné entre H₂O (5 ml) et DCM (15 ml). La phase aqueuse est extraite avec DCM (4*5 ml) et les phases organiques combinées sont lavées à la saumure (15 ml), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le produit **112a** (0,16 g, mmol, 90%) est obtenu sous forme de solide à l'aide d'une colonne chromatographique (AE/EP = 4/6)

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₁H₂₆NaO₄ 365,1723; trouvée 365,1717

[α]_D = 0,80 (c 6,14 - CH₂Cl₂)

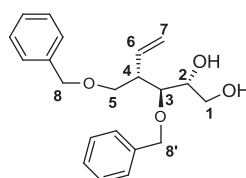
RMN ¹H du **112a** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 2,24 (2H, br, 2*OH), 2,83 (1H, m, H4), 3,53 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 5,1Hz, H5a), 3,61 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,3Hz, ³J_{H5b-H4} = 8,4Hz, H5b), 3,67-3,80 (4H, m, H1 + H2 + H3), 4,47 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 11,7Hz, H8a), 4,54 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,0Hz, H8b), 4,58 (2H, s, H8'), 5,19 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 10,2Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,8Hz, H7a), 5,21 (1H, ddd, ³J_{H7b-H6} = 17,4Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,8Hz, ⁴J_{H7b-H4} = 0,6Hz, H7b), 5,91 (1H, ddd, ³J_{H6-H7b} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7a} = 10,2Hz, ³J_{H6-H4} = 9,0Hz, H6), 7,25-7,39 (10H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **112a** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 46,16 (C4), 63,97 (C1), 70,55 (C5), 72,44 (C2), 73,31 (C8), 74,22 (C8'), 79,17 (C3), 118,32 (C7), 127,91 (C-(p)-Ph), 127,93 (C-(p)-Ph), 127,98 (4*C-(o,m)-Ph), 128,57 (4*C-(o,m)-Ph), 135,60 (C6), 138,04 (Cipso), 138,38 (Cipso).

Synthèse du (2R,3S,4S)-3-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-ene-1,2-diol (**112b**)



Le produit **112b** (73%) est obtenu sous forme d'huile incolore par déprotection du cyclohexyldène du composé **111cb** dans des conditions TFA 90%. Purification par colonne chromatographique (Euant AE/EP = 4/6)

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₁H₂₆NaO₄ 365,1723; trouvée 365,1717

[α]_D = 9,7 (c 4,97 - CH₂Cl₂)

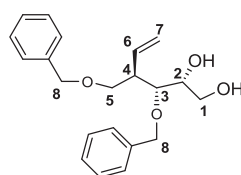
RMN ¹H du **112b** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 2,28 (1H, br, OH1), 2,74 (1H, m, H4), 3,34 (1H, d, ³J_{OH-H2} = 4,5Hz, OH2), 3,63 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 4,2Hz, H5a), 3,67-3,85 (5H, m, H1 + H2 + H3 + H5b), 4,50 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 11,7, H8a), 4,55 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 11,7Hz, H8b), 4,61 (2H, s, H8'), 5,18 (2H, m, H7), 5,91 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,2Hz, ³J_{H6-H4} = 8,7Hz, H6), 7,25-7,41 (10H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **112b** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 46,25 (C4), 63,70 (C1), 70,35 (C5), 72,00 (C2), 73,60 (C8), 74,49 (C8'), 81,61 (C3), 117,48 (C7), 127,88 (2*C-(p)-Ph), 127,96 (4*C-(o, m)-Ph), 128,60 (2*C-(o, m)-Ph), 128,62 (2*C-(o, m)-Ph), 136,75 (C7), 137,76 (Cipso), 138,25 (Cipso).

Synthèse du (2R,3R,4R)-3-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-ene-1,2-diol (**112c**)



Dans un ballon de 50 ml est dilué le composé **111ca** (0,36 g, 0,86 mmol, 1 éq) dans un mélange TFA/H₂O/DCM (=1/1/13). Le mélange est agité pendant 3h à RT puis dilué dans H₂O (10 ml). La phase aqueuse est extraite avec DCM (3*5 ml) et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution de NaHCO₃ saturée (20 ml), avec la saumure (10 ml), séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton et concentrées. Le composé **112c** (0,25 g, 0,73 mmol, 85%) est récupéré à la suite d'une colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 4/6).

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₁H₂₆NaO₄ 365,1723; trouvée 365,1717

[α]_D = 0,87 (c 2,53 - CH₂Cl₂)

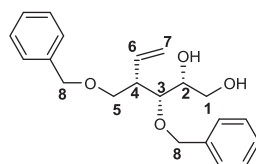
RMN ¹H du **112c** (CDCl₃, 400MHz)

δ = 2,12 (2H, br, 2*OH), 2,78 (1H, m, H4), 3,56 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 10,8Hz, ³J_{H1a-H2} = 4,4Hz, H1a), 3,59-3,64 (2H, m, H1b + H5a), 3,66 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 7,2Hz, ³J_{H3-H2} = 2,4Hz, H3), 3,73 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,2Hz, ³J_{H5b-H4} = 4,8Hz, H5b), 3,79 (1H, br, H2), 4,51 (2H, s, H8), 4,52 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,2Hz, H8'a), 4,67 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,2Hz, H8'b), 5,17 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 10,4Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,6Hz, H7a), 5,21 (1H, ddd, ³J_{H7b-H6} = 17,6Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,6Hz, ⁴J_{H7b-H4} = 0,8Hz, H7b), 5,94 (1H, ddd, ³J_{H6-H7b} = 17,2Hz, ³J_{H6-H7a} = 10,0Hz, ³J_{H6-H4} = 8,8Hz, H6), 7,25-7,38 (10H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **112c** (CDCl₃, 100MHz)

δ = 46,71 (C4), 64,93 (C1), 70,43 (C5), 71,90 (C2), 73,41 (C8), 74,34 (C8'), 78,80 (C3), 117,92 (C7), 127,83 (C-(p)-Ph + 2*C-(o,m)-Ph), 128,14 (C-(p)-Ph), 128,17 (2*C-(o,m)-Ph), 128,54 (2*C-(o,m)-Ph), 128,66 (2*C-(o,m)-Ph), 137,07 (C6), 137,99 (Cipso), 138,21 (Cipso).

Synthèse du (2R,3R,4S)-3-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-ene-1,2-diol (**112d**)



Application du protocole de déprotection du cyclohexylidène au composé **111d** dans le TFA 90%. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 4/6) pour obtenir **112d** (82%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₁H₂₆NaO₄ 365,1723; trouvée 365,1717

[α]_D = 1,7 (c 4,33 - CH₂Cl₂)

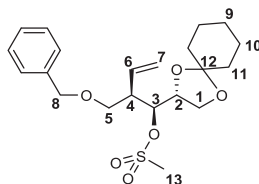
RMN ¹H du **112d** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 2,45 (2H, br, 2*OH), 2,68 (1H, m, H4), 3,54 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 5,4Hz, H5a), 3,56-3,63 (3H, m, H1 + H5b), 3,69-3,77 (2H, m, H2 + H3), 4,48 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,0Hz, H8a), 4,55 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,0Hz, H8b), 4,58 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,4Hz, H8'a), 4,67 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,4Hz, H8'b), 5,17 (2H, m, H7), 5,89 (1H, m, H6), 7,25-7,41 (10H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **112d** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 46,38 (C4), 63,81 (C1), 70,41 (C5), 72,52 (C2), 73,31 (C8), 74,53 (C8'), 79,20 (C3), 118,47 (C7), 127,89 (C-(p)-Ph), 127,95 (2*C-(o,m)-Ph), 128,03 (2*C-(o,m)-Ph + C-(p)-Ph), 128,56 (2*C-(o,m)-Ph), 128,62 (2*C-(o,m)-Ph), 135,25 (C6), 137,98 (Cipso), 138,26 (Cipso).

Synthèse du (1S,2R)-2-((benzyloxy)méthyl)-1-((R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)but-3-en-1-yl méthanesulfonate (**114**)



Dans un ballon de 50 ml est dilué sous Argon le composé **73a** (0,27 g, 0,81 mmol, 1,0 éq) dans du DCM anhydre (6 ml), puis est ajouté à 0°C sous agitation la Et₃N (0,28 ml, 2,03 mmol, 2,5 éq) suivie du MsCl (0,2 ml, 2,44 mmol, 3,0 éq). Le mélange est agité à RT durant 4h puis concentré et purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 1/9) pour donner le composé **114** (0,30 g, 0,73 mmol, 91%) sous forme d'huile incolore.

MS (ESI⁺) : m/z = 343,1 [M+Na]⁺

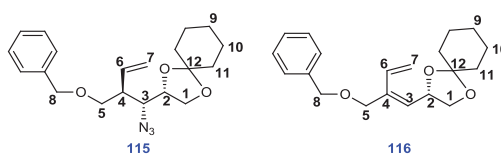
RMN ¹H du **114** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,38 (2H, br, H9), 1,51-1,66 (8H, m, H10 + H11), 2,82 (1H, m, H4), 3,04 (3H, s, H13), 3,48 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 5,4Hz, H5a), 3,59 (1H, pt, ²J_{H5b-H5a} = ³J_{H5b-H4} = 9,3Hz, H5b), 3,91 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 8,4Hz, ³J_{H1a-H2} = 7,2Hz, H1a), 4,00 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 8,4Hz, ³J_{H1b-H2} = 6,0Hz, H1b), 4,16 (1H, ddd, ³J_{H2-H1a} = 7,2Hz, ³J_{H2-H1b} = 6,0Hz, ³J_{H2-H3} = 5,4Hz, H2), 4,48 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 11,7Hz, H8a), 4,57 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 11,7Hz, H8b), 5,14 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 5,4Hz, ³J_{H3-H4} = 2,7Hz, H3), 5,26 (2H, m, H7), 5,73 (1H, m, H6), 7,24-7,38 (5H, m, PH-H).

RMN ¹³C du **114** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 23,81 (C10), 24,00 (C10'), 25, 01 14 (C9), 34,69 (C11), 36,14 (C11'), 38,81 (C13), 46,06 (C4), 65,43 (C1), 69,72 (C5), 73,24 (C8), 75,20 (C2), 80,50 (C3), 109,67 (C12), 120,22 (C7), 127,79 (C-(p)-Ph), 127,98 (2*C-(o,m)-Ph), 128,46 (2*C-(o,m)-Ph), 132,75 (C6), 138, (Cipso).

Synthèse du (S)-2-((1R,2S)-1-azido-2-((benzyloxy)méthyl)but-3-en-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (**115**)



Dans un ballon de 50 ml est dilué le composé **116** (0,25 g, 0,62 mmol, 1,0 éq) dans du DMSO (3 ml) anhydre. Sous agitation et à RT sont ajoutés l'éther couronne 15-5 (0,12 ml, 0,62 mmol, 1,0 éq) et le NaN₃ (0,1 g, 3,08 mmol, 5,0 éq). Le mélange est ensuite chauffé pendant 24h à 90°C. Une fois le mélange redescendu à RT, la phase aqueuse est extraite par de l'Et₂O (4*5 ml). Les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (Eluant DCM/EP = 5/5 puis AE/EP = 1/9) pour obtenir le composé **115** (0,11 g, 0,30 mmol, 48%) sous forme d'huile incolore et le produit

d'élimination **116** (0,05 g, 0, 16 mmol, 26%) sous forme d'huile visqueuse incolore. De plus, une fraction de mélange Mésylate – Composé hydrolysé (14%) environ est également récupéré.

MS (ESI⁺) : m/z = 290,2 [M+Na]⁺

[α]_D = -8,8 (c 5,79 - CH₂Cl₂)

RMN ¹H du **115** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,40 (2H, br, H9), 1,51-1,78 (8H, m, H10 + H11), 2,60 (1H, m, H4), 3,35 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 7,8Hz, ³J_{H3-H2} = 5,4Hz, H3), 3,58 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 4,8Hz, H5a), 3,63 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,3Hz, ³J_{H5b-H4} = 4,5Hz, H5b), 3,79 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 8,4Hz, ³J_{H1a-H2} = 6,9Hz, H1a), 4,00 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 8,4Hz, ³J_{H1b-H2} = 6,6Hz, H1b), 4,32 (1H, ddd, ³J = 6,9Hz, ³J = 6,6Hz, 3J = 5,4Hz, H2), 4,51 (2H, s, H8), 5,19 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 10,2Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,5Hz, H7a), 5,23 (1H, ddd, ³J_{H7b-H6} = 17,4Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,5Hz, ⁴J_{H7b-H4} = 0,6Hz, H7b), 5,84 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,2Hz, ³J_{H6-H4} = 8,7Hz, H6), 7,23-7,42 (5H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **115** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 24,02 (C10), 24,12 (C10'), 25,29 (C9), 34,83 (C11), 36,17 (C11'), 46,04 (C4), 61,99 (C3), 66,62 (C1), 70,52 (C5), 73,45 (C8), 76,67 (C2), 110,20 (C12), 118,42 (C7), 127,75 (2*C-(o,m)-Ph), 127,80 (C-(p)-Ph), 128,53 (2*C-(o,m)-Ph), 136,27 (C6), 138,22 (Cipso).

MS (ESI⁺) : m/z = 315,2 [M+H]⁺

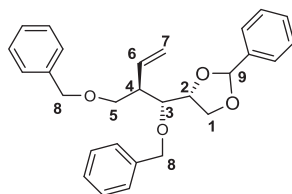
RMN ¹H du **116** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,40 (2H, br, H9), 1,54-1,72 (8H, m, H10 + H11), 3,58 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = ³J_{H1a-H2} = 8,1Hz, H1a), 4,11 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 8,1Hz, ³J_{H1b-H2} = 6,3Hz, H1b), 4,14 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 12,3Hz, ⁴J_{H5a-H3} = 0,9Hz, H5a), 4,21 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 12,3Hz, ⁴J_{H5b-H6} = 0,9Hz, H5b), 4,51 (2H, s, H8), 5,00 (1H, ptd, ³J_{H2-H3} = ³J_{H2-H1a} = 8,1Hz, ³J_{H2-H1b} = 6,3Hz, H2), 5,25 (1H, m, H7a), 5,42 (1H, m, H7b), 5,68 (1H, d, ³J_{H3-H2} = 8,4Hz, H3), 6,61 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,7Hz, ³J_{H6-H7b} = 11,1Hz, ⁴J_{H6-H5} = 0,9Hz, H6), 7,27-7,37 (5H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **116** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 24,02 (C10), 24,07 (C10'), 25,25 (C9), 35,62 (C11), 36,47 (C11'), 69,32 (C1), 71,25 (C5), 71,68 (C2), 72,27 (C8), 110,11 (C12), 117,22 (C7), 127,78 (C-(p)-Ph), 127,96 (2*C-(o,m)-Ph), 128,51 (2*C-(o,m)-Ph), 129,25 (C3), 130,84 (C6), 137,23 (C4), 138,23 (Cipso).

Synthèse du (4R)-4-((1R,2R)-1-(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)but-3-en-1-yl)-2-phenyl-1,3-dioxolane (**127c**)



Dans un ballon de 100 ml, le composé **112c** (0,320 g, 0,94 mmol, 1 éq) est dilué dans 8 ml d'acétonitrile anhydre sous argon et sous agitation à température ambiante. Ensuite, le diméthyl acétal benzaldéhyde (0,54 ml, 3,63 mmol, 4,0 éq) est ajouté goutte-à-goutte suivi de deux pointes de spatule d'acide camphre sulfonique dans le mélange. Le milieu est suivi par CCM (Eluant AE/EP = 5/5 et 0,5/9,5) et lorsque le réactif a totalement disparu, le mélange est évaporé puis le brut réactionnel est

purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 0,3/10). Après évaporation des bonnes fractions et séchage durant plusieurs heures sous vide poussé pour éliminer l'excès de diméthyl acétal. Le produit **127c** est obtenu sous forme de liquide incolore (0,33 g, 0,77 mmol, 82%) et sous forme de mélange diastéréoisomérique (50/50) du fait du carbone 9 qui est asymétrique.

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₂₈H₃₀NaO₄ 453,2036; trouvée 453,2035

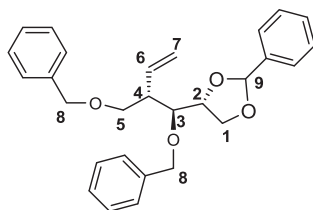
RMN ¹H du **127c** (CDCl₃, 400MHz)

δ = 2,58 + 2,70 (1H, m, H4), 3,62-3,75 (3H, m, H5 + H3), 3,80 (1H, m, H1a), 4,05 + 4,17 (1H, m, H1b), 4,48 (1H, m, H2), 4,50 (2H, s, H8), 4,62 + 4,68 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,2Hz, H8'a), 4,81 + 4,87 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,2Hz, H8'b), 5,18 (2H, m, H7), 5,82 + 5,99 (1H, s, H9), 5,91 (1H, m, H6), 7,23-7,61 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **127c** (CDCl₃, 100MHz)

δ = 47,14 + 47,50 (C4), 67,35 + 67,65 (C1), 70,14 + 70,37 (C5), 73,31 (C8), 74,42 + 74,60 (C8'), 78,27 + 79,99 (C2), 79,99 + 80,91 (C3), 103,87 + 104,10 (C9), 117,38 + 117,54 (C7), 126,56-129,32 (15*C-(o, m, p)-Ph), 137,19 (C6), 138,00 + 138,39 (Cipso), 138,42 + 138,51 (Cipso), 138,66 + 138,83 (Cipso).

Synthèse du (4R)-4-((1S,2S)-1-(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)but-3-en-1-yl)-2-phenyl-1,3-dioxolane (**127b**)



Le protocole précédent (composé **127c**) est reproduit à l'identique sur le composé **112b** qui est obtenu sous forme d'huile incolore après une colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 0,3/10). Mélange diastéréoisomérique 50/50 de **127b** (85%) à cause du carbone asymétrique en position 9

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₂₈H₃₀NaO₄ 453,2036; trouvée 453,2035

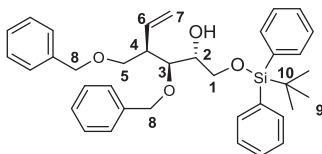
RMN ¹H du **127b** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 2,54 + 2,63 (1H, m, H4), 3,59-3,75 (2H, m, H5), 4,00 + 4,07 (1H, m, H3), 4,03 – 4,26 (2H, m, H1), 4,41 (1H, m, H2), 4,48 + 4,51 (2H, s, H8), 4,58 + 4,70 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,4Hz, H8'a), 4,76 + 4,83 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,4Hz, H8'b), 5,19 (2H, m, H7), 5,77 + 5,91 (1H, s, H9), 5,94 (1H, m, H6), 7,20-7,54 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **127b** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 47.19 + 47.21 (C4), 66.24 + 66.50 (C1), 70.41 + 70.53 (C5), 73.15 + 73.20 (C8), 74.14 + 74.35 (C8'), 77.53 + 78.18 (C2), 78.63 + 78.71 (C3), 103.95 (C9), 117.62 + 117.70 (C7), 126.40-129.88 (15*C-(o, m, p)-Ph), 136.67 + 136.89 (C6), 137.54 + 138.13 (Cipso), 138.47 + 138.41 (Cipso), 138.53 + 138.61 (Cipso).

Synthèse du (2R,3S,4R)-3-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)-1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)hex-5-en-2-ol (**130a**)



Dans un ballon de 100 ml est dilué sous argon le composé **112a** (1,16 g, 3,39 mmol, 1 éq) dans du DCM fraîchement distillé (20 ml). Sous agitation et à RT sont ajoutés la DMAP (21 mg, 0,17 mmol, 0,05 éq), la Et₃N (0,6 ml, 4,40 mmol, 1,3 éq) et un goutte-à-goutte de TBDPSCI (1,0 ml, 3,7 mmol, 1,1 éq). Le mélange est agité durant une nuit à RT puis hydrolysé à l'aide d'eau distillée (2 ml). La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3*15 ml) et les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le produit **130a** (1,79 g, 3,08 mmol, 92%) est récupéré par colonne chromatographique (AE/EP = 0,5/10) sous forme d'huile visqueuse incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₃₇H₄₄NaO₄Si 603,2901; trouvée 603,2899

[α]_D = -2,0 (c 3,71 - CH₂Cl₂)

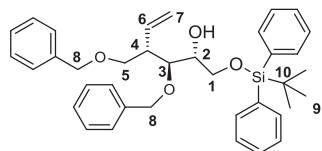
RMN ¹H du **130a** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,10 (9H, s, H₉), 2,33 (1H, br, OH), 2,95 (1H, m, H₄), 3,48 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 6,0Hz, H_{5a}), 3,62 (1H, pt, ²J_{H5b-H5a} = 9,3Hz, ³J_{H5b-H4} = 9,0Hz, H_{5b}), 3,73 (1H, ddd, ³J_{H2-H1a} = 5,1Hz, ³J_{H2-H1b} = 3,3Hz, ³J_{H2-H3} = 2,7Hz, H₂), 3,79 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 9,9Hz, ³J_{H1a-H2} = 5,1Hz, H_{1a}), 3,86 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 8,1Hz, ³J_{H3-H2} = 2,4Hz, H₃), 3,90 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 9,9Hz, ³J_{H1b-H2} = 3,3Hz, H_{1b}), 4,45 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 11,1Hz, H_{8a}), 4,47 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 12,0Hz, H_{8'a}), 4,50 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 11,1Hz, H_{8b}), 4,56 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 12,0Hz, H_{8'b}), 5,16 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 10,2Hz, ²J_{H7a-H7b} = 2,1Hz, H_{7a}), 5,19 (1H, ddd, ³J_{H7b-H6} = 17,4Hz, ²J_{H7b-H7a} = 2,1Hz, ⁴J_{H7b-H4} = 0,6Hz, H_{7b}), 5,84 (1H, ddd, ³J_{H6-H7b} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7a} = 10,2Hz, ³J_{H6-H4} = 9,0Hz, H₆), 7,07-7,71 (20H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **130a** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 19,42 (C₁₀), 27,08 (C₉), 45,80 (C₄), 65,07 (C₁), 70,79 (C₅), 72,23 (C₂), 72,98 (C_{8'}), 74,36 (C₈), 78,10 (C₃), 118,46 (C₇), 127,61 (C-(p)-Ph), 127,69 (C-(p)-Ph), 127,80 (2*C-(o,m)-Ph), 127,82 (2*C-(o,m)-Ph), 127,94 (4*C-(o,m)-Ph), 128,36 (2*C-(o,m)-Ph), 128,49 (2*C-(o,m)-Ph), 129,96 (2*C-(p)-Ph), 133,17 (Cipso), 133,23 (Cipso), 135,37 (C₆), 135,77 (4*C-(o,m)-Ph), 138,50 (Cipso), 138,61 (Cipso).

Synthèse du (2R,3S,4S)-3-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)-1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)hex-5-en-2-ol (**130b**)



Le protocole du composé précédent est appliqué également sur le composé **112b** pour obtenir le composé **130b** (88%) après une colonne chromatographique (AE/EP = 0,5/10) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₃₇H₄₄NaO₄Si 603,2901; trouvée 603,2899

[α]_D = 1,4 (c 2,44 - CH₂Cl₂)

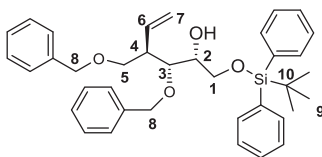
RMN ¹H du **130b** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,08 (9H, s, H9), 2,69 (1H, m, H4), 2,96 (1H, br, OH), 3,60 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,0Hz, ³J_{H5b-H5a} = 5,7Hz, H5a), 3,69 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,0Hz, ³J_{H5b-H2} = 6,20Hz, H5b), 3,77 (1H, pt, ³J_{H3-H4} = ³J_{H3-H2} = 5,7Hz, H3), 3,79-3,83 (2H, m, H1), 3,90 (1H, m, H2), 4,47 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,0Hz, H8a), 4,52 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,0Hz, H8b), 4,53 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,1Hz, H8'a), 4,61 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,1Hz, H8'b), 5,08 (1H, ddd, ³J_{H7a-H6} = 16,8Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,5Hz, ⁴J_{H7a-H6} = 0,6Hz, H7a), 5,10 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 10,5Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,5Hz, H7b), 5,89 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 16,8Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,5Hz, ³J_{H6-H4} = 8,7Hz, H6), 7,13-7,73 (20H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **130b** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 19,39 (C10), 27,03 (C9), 43,79 (C4), 64,64 (C1), 70,51 (C5), 72,65 (C2), 73,25 (C8), 73,89 (C8'), 80,06 (C3), 117,10 (C7), 127,63 (C-(p)-Ph), 127,67 (C-(p)-Ph), 127,75 (2*C-(o, m)-Ph), 127,88 (2*C-(o, m)-Ph), 127,90 (2*C-(o, m)-Ph), 127,93 (2*C-(o, m)-Ph), 128,39 (2*C-(o, m)-Ph), 128,48 (2*C-(o, m)-Ph), 129,90 (2*C-(p)-Ph), 133,30 (Cipso), 133,34 (Cipso), 135,73 (4*C-(o, m)-Ph), 137,52 (C6), 138,37 (Cipso), 138,63 (Cipso).

Synthèse du (2R,3R,4R)-3-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)-1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)hex-5-en-2-ol (**130c**)



Dans un ballon de 100 ml, est dilué sous argon le composé **112c** (175 mg, 0,51 mmol, 1,0éq) dans le DMF anhydre. A cette solution sont ajoutés à température ambiante du DMAP (7 mg, 0,051 mmol, 0,1 éq), puis de l'imidazole (40 mg, 0,56 mmol, 1,1 éq) et du TBDPSCI (147 µl, 0,56 mmol, 1,1 éq) à l'aide d'une seringue. Le mélange est agité durant 12h à température ambiante et contrôlé par CCM (AE/EP = 1/9 et 5/5) puis il est hydrolysé par 7 ml d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite à AE (3*10 ml). Les phases organiques combinées sont lavées à l'eau distillée (4*10 ml) puis à la saumure (2*10 ml), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 0,5/9,5) pour donner le produit **130c** (265 mg, 0,46 mmol, 90%) sous forme d'une huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₃₇H₄₄NaO₄Si 603,2901; trouvée 603,2899

[α]_D = 0,87 (c 2,53 - CH₂Cl₂)

RMN ¹H du **130c** (CDCl₃, 300MHz)

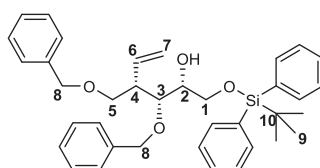
δ = 1,11 (9H, s, H9), 2,37 (1H, br, OH), 2,80 (1H, m, H4), 3,64 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 9,6Hz, ³J_{H1a-H4} = 7,8Hz, H1a), 3,64 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,0Hz, ³J_{H5a-H2} = 4,5Hz, H5a), 3,78 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 9,9Hz, ³J_{H1b-H4} = 6,3Hz, H1b), 3,78 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,0Hz, ³J_{H5b-H2} = 4,8Hz, H5b), 3,86 (1H, ddd, ³J_{H2-H1a} = 7,5Hz, ³J_{H2-H1b} = 6,3Hz, ³J_{H2-H3} = 1,5Hz, H2), 3,96 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 8,4Hz, ³J_{H3-H2} = 1,5Hz, H3), 4,50 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,0Hz, H8a), 4,54 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 10,8Hz, H8'a), 4,55 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,0Hz, H8b), 4,65 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 10,8Hz, H8'b), 5,20 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 10,2Hz, ²J_{H7a-H7b} =

1,8Hz, H7a), 5,25 (1H, ddd, $^3J_{H7b-H6} = 17,4\text{Hz}$, $^2J_{H7b-H7a} = 1,2\text{Hz}$, $^4J_{H7b-H6} = 0,6\text{Hz}$, H7b), 5,97 (1H, ddd, $^3J_{H6-H7b} = 17,3\text{Hz}$, $^3J_{H6-H7a} = 10,2\text{Hz}$, $^3J_{H6-H4} = 9,1\text{Hz}$, H6), 7,16-7,73 (20H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **130c** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 19,30$ (C10), 26,99 (C9), 46,63 (C4), 64,89 (C5), 70,77 (C1), 71,48 (C2), 73,11 (C8), 74,57 (C8'), 77,40 (C3), 117,58 (C7), 127,51 (2*C-(o, m)-Ph), 127,54 (C-(p)-Ph), 127,75 (C-(p)-Ph), 127,82 (4*C-(o, m)-Ph), 127,97 (2*C-(o, m)-Ph), 128,39 (4*C-(o, m)-Ph), 129,83 (C-(p)-Ph), 129,85 (C-(p)-Ph), 133,31 (Cipso), 133,43 (Cipso), 135,67 (4*C-(o, m)-Ph), 137,51 (C6), 138,33 (Cipso), 138,49 (Cipso).

Synthèse du (2R,3R,4S)-3-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)-1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)hex-5-en-2-ol (**130d**)



Même protocole que les deux composés (**130a** et **130b**) appliqué sur le composé **112d**. Le composé **130d** (82%) est obtenu après colonne chromatographique sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI^+) : calculée pour $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{NaO}_4\text{Si}$ 603,2901; trouvée 603,2899

$[\alpha]_D = 1,4$ (c 2,59 - CH_2Cl_2)

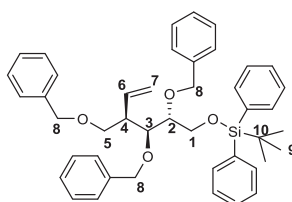
RMN ^1H du **130d** (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 1,09$ (9H, s, H9), 2,65 (1H, m, H4), 2,73 (1H, br, OH), 3,52 (1H, dd, $^2J_{H5a-H5b} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{H5a-H4} = 5,7\text{Hz}$, H5a), 3,63 (1H, dd, $^2J_{H5b-H5a} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{H5b-H4} = 7,5\text{Hz}$, H5b), 3,68 (1H, dd, $^2J_{H1a-H1b} = 10,2\text{Hz}$, $^3J_{H1a-H2} = 6,6\text{Hz}$, H1a), 3,72 (1H, dd, $^2J_{H1b-H1a} = 10,2\text{Hz}$, $^3J_{H1b-H2} = 5,4\text{Hz}$, H1b), 3,82 (1H, m, H2), 3,93 (1H, pt, $^3J_{H3-H2} = ^3J_{H3-H4} = 4,5\text{Hz}$, H3), 4,47 (1H, d, $^2J_{H8a-H8b} = 12,0\text{Hz}$, H8a), 4,57 (1H, d, $^2J_{H8b-H8a} = 12,0\text{Hz}$, H8b), 4,64 (1H, d, $^2J_{H8'b-H8'a} = 11,4\text{Hz}$, H8'a), 4,69 (1H, d, $^2J_{H8'b-H8'a} = 11,4\text{Hz}$, H8'b), 5,05 (1H, ddd, $^3J_{H7a-H6} = 17,4\text{Hz}$, $^2J_{H7a-H7b} = 1,8\text{Hz}$, $^4J_{H7a-H4} = 0,9\text{Hz}$, H7a), 5,13 (1H, dd, $^3J_{H7b-H6} = 10,5\text{Hz}$, $^2J_{H7b-H7a} = 1,8\text{Hz}$, H7b), 5,90 (1H, ddd, $^3J_{H6-H7a} = 17,4\text{Hz}$, $^3J_{H6-H7b} = 10,5\text{Hz}$, $^3J_{H6-H4} = 9,0\text{Hz}$, H6), 7,25-7,77 (20H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **130d** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 19,35$ (C10), 26,99 (C9), 46,51 (C4), 64,64 (C1), 70,59 (C5), 72,85 (C2), 73,22 (C8), 74,60 (C8'), 78,40 (C3), 118,00 (C7), 127,71 (2* C-(p)-Ph), 127,80 (2*C-(o,m)-Ph), 127,86 (4* C-(o,m)-Ph), 127,97 (2*C-(o,m)-Ph), 128,43 (2*C-(o,m)-Ph), 128,48 (2*C-(o,m)-Ph), 129,87 (C-(p)-Ph), 129,90 (C-(p)-Ph), 133,34 (2*Cipso), 135,73 (4*C-(o,m)-Ph), 135,82 (C6), 138,30 (Cipso), 138,71 (Cipso).

Synthèse du (((2R,3S,4R)-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-en-1-yl)oxy)(tert-butyl)diphenylsilane (**130aa**)



Dans un ballon de 250 ml sous Argon est dilué le composé **130a** (1,53 g, 2,64 mmol, 1,0 éq) dans Et₂O fraîchement distillée (40 ml), puis sous agitation est ajouté le Benzyl-2,2,2-trichloroacetimidate à l'aide d'une seringue (2,68 g, 10,6 mmol, 4,0 éq), puis quelques gouttes d'acide triflique (25 gouttes). Dans les premières minutes un solide blanc apparait dans le ballon, il se dissout après 5 min à RT dans Et₂O. Le mélange est agité pendant 1h à RT, contrôlé par CCM (Eluant AE/EP = 0,5/10). Une fois la réaction terminée le mélange est dilué avec 40 ml d'Et₂O supplémentaire et lavé une fois avec une solution saturée de NaHCO₃ (20 ml). Cette phase aqueuse est ensuite extraite à Et₂O (3*5 ml) et les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (Eluant DCM/EP = 2/8 puis AE/EP = 0,5/10) pour donner le composé **130aa** (1,60 g, 2,39 mmol, 91%) sous forme d'huile incolore. Il reste encore un peu d'impureté provenant du réactif Benzyl-2,2,2-trichloroacetimidate donnent des spectres arrondis dans lesquelles les constantes de couplage ne pourront être interprétées.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₄₄H₅₁O₄Si 671,3551; trouvée 671,3541

[α]_D = -5,3 (c 2,31 - CH₂Cl₂)

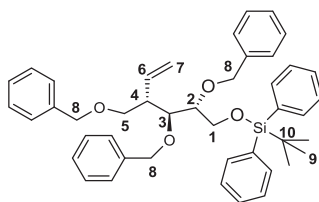
RMN ¹H du **130aa** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,15 (9H, s, H9), 3,06 (1H, m, H4), 3,52 (1H, m, H5a), 3,61 (1H, m, H2), 3,68 (1H, m, H5b), 3,97 (1H, m, H1a), 4,09 (1H, m, H1b), 4,14 (1H, m, H3), 4,44-4,78 (6H, m, H8), 5,14 (2H, m, H7), 5,90 (1H, m, H6), 7,16-7,80 (25H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **130aa** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 19,36 (C10), 27,06 (C9), 45,81 (C4), 63,07 (C1), 71,10 (C5), 72,25 (C8), 72,87 (C8'), 74,44 (C8''), 77,18 (C2), 80,61 (C3), 118,26 (C7), 127,38 (C-(p)-Ph), 127,48 (C-(p)-Ph), 127,58 (2*C-(o,m)-Ph + C-(p)-Ph), 127,72 (4*C-(o,m)-Ph), 127,79 (4*C-(o,m)-Ph), 128,33 (4*C-(o,m)-Ph), 128,44 (2*C-(o,m)-Ph), 129,70 (2*C-(p)-Ph), 133,41 (Cipso), 133,74 (Cipso), 135,80 (2*C-(o,m)-Ph), 135,91 (C6), 135,96 (2*C-(o,m)-Ph), 138,54 (Cipso), 138,92 (Cipso), 138,96 (Cipso).

Synthèse du (((2R,3S,4S)-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-en-1-yl)oxy)(tert-butyl)diphenylsilane (**130bb**)



Le protocole précédent (Benzyl-2,2,2-trichloroacetimidate + qq gouttes de TfOH dans Et₂O anhydre) est appliqué sur le composé **130b** pour obtenir **130bb** (92%) sous forme d'huile incolore après une colonne chromatographique (Eluant DCM/EP = 2/8 puis AE/EP = 0,5/10).

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₄₄H₅₁O₄Si 671,3551; trouvée 671,3541

RMN ¹H du **130bb** (CDCl₃, 300MHz)

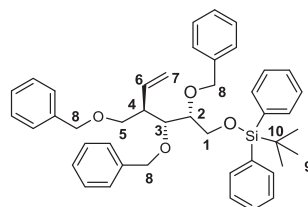
δ = 1,08 (9H, s, H9), 2,70 (1H, m, H4), 3,59 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 4,5Hz, H5a), 3,66 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,3Hz, ³J_{H5b-H4} = 6,3Hz, H5b), 3,76 (1H, m, H2), 3,87 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 6,6Hz,

$^3J_{H3-H2} = 4,5\text{Hz}$, H3), 3,90-4,05 (2H, m, H1), 4,44 (1H, d, $^2J_{H8a-H8b} = 12,3\text{Hz}$, H8a), 4,47 (1H, d, $^2J_{H8b-H8a} = 12,3\text{Hz}$, H8b), 4,55 (1H, d, $^2J_{H8'a-H8'b} = 11,1\text{Hz}$, H8'a), 4,56 (1H, d, $^2J_{H8''a-H8''b} = 11,7\text{Hz}$, H8''a), 4,70 (1H, d, $^2J_{H8'b-H8'a} = 11,1\text{Hz}$, H8'b), 4,75 (1H, d, $^2J_{H8''b-H8''a} = 11,7\text{Hz}$, H8''b), 5,10 (2H, m, H7), 5,86 (1H, m, H6), 7,04-7,78 (25H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **130bb** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 19,33$ (C10), 27,02 (C9), 46,24 (C4), 63,65 (C1), 70,82 (C5), 72,55 (C8''), 73,13 (C8), 74,00 (C8'), 79,64 (C3), 81,38 (C2), 117,24 (C7), 127,45 (C-(p)-Ph), 127,52 (C-(p)-Ph), 127,55 (C-(p)-Ph), 127,72 (4*C-(o,m)-Ph), 127,75 (2*C-(o,m)-Ph), 127,78 (2*C-(o,m)-Ph), 127,99 (2*C-(o,m)-Ph), 128,36 (4*C-(o,m)-Ph), 128,39 (2*C-(o,m)-Ph), 129,71 (2*C-(p)-Ph), 133,56 (Cipso), 133,66 (Cipso), 135,82 (2*C-(o,m)-Ph), 135,87 (2*C-(o,m)-Ph), 138,04 (C6), 138,76 (Cipso), 138,79 (Cipso), 139,02 (Cipso).

Synthèse du (((2R,3R,4R)-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-en-1-yl)oxy)(tert-butyl)diphenylsilane (**130cc**)



A **130c**, dans un ballon de 50 ml (265 mg, 0,46 mmol, 1 éq), dilué dans le DMF anhydre sous argon à 0°C est ajouté le BnBr (0,063 ml, 0,49 mmol, 1,06 éq), suivi de NaH (22 mg, 0,54 mmol, 1,17 éq). Le mélange est agité à température ambiante durant 10h et suivi par CCM (Eluant AE/EP = 0,5/9,5). Le mélange est ensuite hydrolysé, la phase aqueuse est extraite à AE (4*10 ml). Les phases organiques combinées sont lavées à l'eau distillée (5*5 ml), puis à la saumure (2*10 ml), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées sur coton et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 0,3/9,7). Le produit **130cc** (260 mg, 0,39 mmol, 85%) est obtenu sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI^+) : calculée pour $\text{C}_{44}\text{H}_{51}\text{O}_4\text{Si}$ 671,3551; trouvée 671,3541

$[\alpha]_D = 2,0$ (c 2,81 - CH_2Cl_2)

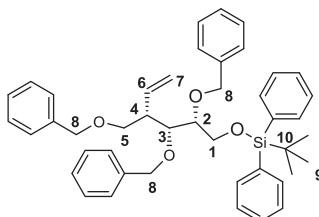
RMN ^1H du **130cc** (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 1,10$ (9H, s, H9), 2,87 (1H, m, H4), 3,63 (1H, dd, $^2J_{H5a-H5b} = 9,0\text{Hz}$, $^3J_{H5a-H4} = 3,9\text{Hz}$, H5a), 3,68 (1H, dd, $^2J_{H2-H1} = 5,7\text{Hz}$, $^3J_{H2-H3} = 3,3\text{Hz}$, H2), 3,73 (1H, dd, $^2J_{H5b-H5a} = 9,0\text{Hz}$, $^3J_{H5b-H4} = 5,4\text{Hz}$, H5b), 3,87 (2H, d, $^3J_{H1-H2} = 5,7\text{Hz}$, H1), 3,95 (1H, dd, $^3J_{H3-H4} = 8,1\text{Hz}$, $^3J_{H3-H2} = 3,0\text{Hz}$, H3), 4,42 (1H, d, $^2J_{H8a-H8b} = 11,7\text{Hz}$, H8a), 4,48 (2H, s, H8'), 4,58 (1H, d, $^2J_{H8b-H8a} = 11,7\text{Hz}$, H8b), 4,62 (1H, d, $^2J_{H8''a-H8''b} = 11,1\text{Hz}$, H8'a), 4,71 (1H, d, $^2J_{H8''b-H8''a} = 11,1\text{Hz}$, H8'b), 5,09 (2H, m, H7), 5,90 (1H, ddd, $^3J_{H6-H7a} = 17,3\text{Hz}$, $^3J_{H6-H7b} = 10,2\text{Hz}$, $^3J_{H6-H4} = 9,3\text{Hz}$, H6), 7,16-7,77 (25H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **130cc** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 19,28$ (C10), 27,00 (C9), 46,09 (C4), 63,07 (C1), 71,03 (C5), 72,95 (C8'), 73,02 (C8), 74,61 (C8''), 79,00 (C3), 80,29 (C2), 116,95 (C7), 127,45 (C-(p)-Ph), 127,47 (C-(p)-Ph), 127,49 (2*C-(o, m)-Ph), 127,80 (2*C-(o, m)-Ph + C-(p)-Ph), 127,83 (2*C-(o, m)-Ph), 127,99 (2*C-(o, m)-Ph), 128,10 (2*C-(o, m)-Ph), 128,25 (2*C-(o, m)-Ph), 128,26 (2*C-(o, m)-Ph), 128,36 (2*C-(o, m)-Ph), 129,77 (C-(p)-Ph), 129,83 (C-(p)-Ph), 133,45 (Cipso), 133,53 (Cipso), 135,72 (2*C-(o, m)-Ph), 135,75 (2*C-(o, m)-Ph), 138,30 (C6), 138,72 (Cipso), 138,89 (2*Cipso).

Synthèse du (((2R,3R,4S)-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-en-1-yl)oxy)(tert-butyl)diphenylsilane (**130dd**)



Le protocole précédent (Benzyl-2,2,2-trichloroacetimidate + qq gouttes de TfOH dans Et₂O anhydre) est appliqué sur la molécule **130d** pour obtenir le composé **130dd** (88%) après colonne chromatographique (Eluant DCM/EP = 2/8 puis AE/EP = 0,5/10) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₄₄H₅₁O₄Si 671,3551; trouvée 671,3541

[α]_D = 0,77 (c 2,99 - CH₂Cl₂)

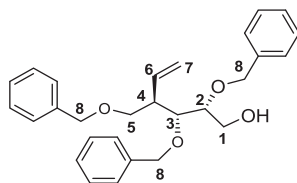
RMN ¹H du **130dd** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 0,98 (9H, s, H9), 2,58 (1H, m, H4), 3,26 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,0Hz, ³J_{H5a-H4} = 6,0Hz, H5a), 3,47 (1H, t, ²J_{H5b-H5a} = ³J_{H5b-H4} = 8,7Hz, H5b), 3,54 (1H, ddd, ³J_{H2-H1a} = 5,1Hz, ³J_{H2-H3} = 3,3Hz, ³J_{H2-H1b} = 3,3, H2), 3,68 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 11,1Hz, ³J_{H1a-H2} = 5,1Hz, H1a), 3,77 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 11,1Hz, ³J_{H1b-H2} = 3,3Hz, H1b), 3,95 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 7,2Hz, ³J_{H3-H2} = 3,3Hz, H3), 4,30 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,0Hz, H8a), 4,36 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,0Hz, H8b), 4,46 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,4Hz, H8'a), 4,47 (1H, d, ²J_{H8''a-H8''b} = 11,4Hz, H8''a), 4,58 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,4Hz, H8'b), 4,73 (1H, d, ²J_{H8''b-H8''a} = 11,4Hz, H8''b), 4,90 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 17,4Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,5Hz, H7a), 4,98 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 10,5Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,8Hz, H7b), 5,78 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,5Hz, ³J_{H6-H4} = 9,6Hz, H6), 6,89-7,68 (25H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **130dd** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 19,36 (C10), 26,98 (C9), 46,30 (C4), 63,39 (C1), 71,10 (C5), 72,97 (C8), 73,27 (C8'), 74,91 (C8''), 78,30 (C3), 82,64 (C2), 118,05 (C7), 127,40 (C-(p)-Ph), 127,46 (C-(p)-Ph), 127,55 (C-(p)-Ph), 127,72 (2*C-(o,m)-Ph), 127,77 (2*C-(o,m)-Ph), 127,83 (2*C-(o,m)-Ph), 127,88 (2*C-(o,m)-Ph), 127,97 (2*C-(o,m)-Ph), 128,30 (2*C-(o,m)-Ph), 128,33 (2*C-(o,m)-Ph), 128,41 (2*C-(o,m)-Ph), 129,73 (C-(p)-Ph), 129,81 (C-(p)-Ph), 133,52 (Cipso), 133,61 (Cipso), 135,82 (2*C-(o,m)-Ph), 135,84 (C6 + 2*C-(o,m)-Ph), 138,60 (Cipso), 139,07 (Cipso), 139,36 (Cipso).

Synthèse du (2R,3R,4R)-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-en-1-ol (**128c**)



Protocole 1 : Le composé **130cc** (260 mg, 0,39 mmol, 1,0 éq) est dilué dans du THF (5 ml), sous argon à température ambiante, puis est ajouté goutte-à-goutte du TBAF (410 µl, 0,41 mmol, 1,05 éq). Le mélange est contrôlé par CCM (Eluant AE/EP = 2/8). Une fois la réaction terminée, le solvant est évaporé et le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 1,5/8,5) afin d'obtenir le produit **128c** (153 mg, 0,35 mmol, 93%) sous forme d'huile incolore.

Protocole 2 : A une solution de **127c** (100 mg, 0,23 mmol, 1,0 éq) sous argon à -78°C dans 10 ml de DCM anhydre est ajouté le DIBALH (1,0 M, 0,92 mmol, 4,0 éq). Après 1h, le mélange est remonté à 0°C puis à température ambiante. Le mélange est suivi par CCM (Eluant AE/EP = 2/8) et deux produits sont identifiants en plus du réactif restant au sein du réacteur. Au bout de 20h, la réaction semble terminée car l'excès de réactif ne réagit pas. Le mélange est quenché par une solution de tartrate de sodium et potassium saturée puis filtré sur Célite. La phase aqueuse est extraite à l'AE (3*5 ml). Les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées, concentrées et purifiées par colonne chromatographique (Eluant 1,5/8,5). Trois composés sont isolés sous forme d'huile incolore (réactif, 25 mg, 24% / 1-OBn **129c**, 25 mg, 24% / 2-OBn **128c**, 32 mg/ 32%). Les composés benzyloxys en position 1 et en position 2 sont identifiés après avoir été acétylés sur l'hydroxyle libre. Ce procédé permet de les identifier avec certitude.

Protocole 3 : Dans un ballon de 25 ml est dilué le composé **127c** (60 mg, 0,14 mmol, 1,0 éq) dans du THF anhydre (2 ml) puis est ajouté à 0°C sous argon et agitation le Bu₂BOTf (0,49 ml, 0,49 mmol, 3,5 éq) suivi du BH₃.NMe₃ (36 g, 0,49 mmol, 3,5 éq). Le mélange est hydrolysé avec H₂O puis la phase aqueuse est extraite à Et₂O (3*5 ml). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution de NaHCO₃ saturée, puis à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel est repris dans du THF anhydre en présence de NaOH et de peroxyde d'hydrogène. Le mélange est agité durant 1h, puis extrait à AE (3*5 ml), et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution de Na₂S₂O₃ (5 ml), puis à la saumure (10 ml). Elles sont ensuite séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées puis purifiées par colonne chromatographique pour obtenir un produit **hydroboré** (65%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₈H₃₂NaO₄ 455,0518; trouvée 455,0513

[α]_D = -2,4 (c 4,11 - CH₂Cl₂)

RMN ¹H du **128c** (CDCl₃, 400MHz)

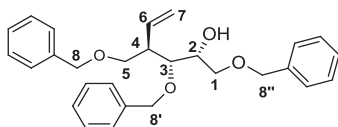
δ = 2,00 (1H, br, OH), 2,80 (1H, m, H4), 3,65 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 9,2 Hz, ³J_{H1a-H2} = 5,2Hz, H1a), 3,67-3,72 (3H, m, H1b + H3 + H5a), 3,73-3,79 (2H, m, H2 + H5b), 4,48 (2H, s, H8), 4,61 (2H, s, H8'), 4,61 (1H, d, ²J_{H8''a-H8''b} = 11,2Hz, H8''a), 4,68 (1H, d, ²J_{H8''b-H8''a} = 11,2Hz, H8b), 5,11 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 10,4Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,6Hz, H7), 5,13 (1H, ddd, ³J_{H7b-H6} = 17,2Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,6Hz, ⁴J_{H7b-H4} = 0,6Hz, H7b), 5,91 (1H, ddd, ³J_{H6-H7b} = 17,3Hz, ³J_{H6-H7a} = 10,3Hz, ³J_{H6-H4} = 8,9Hz, H6), 7,27-7,39 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **128c** (CDCl₃, 100MHz)

δ = 46,18 (C4), 62,11 (C5), 70,67 (C1), 72,92 (C8), 73,30 (C8'), 74,44 (C8''), 80,28 (C3), 80,37 (C2), 117,07 (C7), 127,71 (C-(p)-Ph), 127,76 (2*C-(o, m)-Ph), 127,84 (C-(p)-Ph), 127,86 (C-(p)-Ph), 128,09 (2*C-(o, m)-Ph), 128,20 (2*C-(o, m)-Ph), 128,50 (4*C-(o, m)-Ph), 128,55 (2*C-(o, m)-Ph), 137,92 (C6), 138,44 (Cipso), 138,57 (2*Cipso).

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₈H₃₂NaO₄ 455,0518; trouvée 455,0513

RMN ¹H du produit 1-OBn **129c** (CDCl₃, 300MHz)



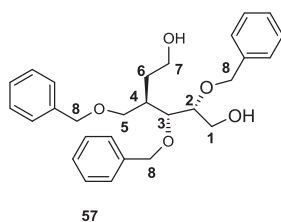
δ = 2,45 (1H, d, $^3J_{\text{OH-H2}} = 7,5\text{Hz}$, -OH), 2,78 (1H, m, H4), 3,46 (1H, dd, $^2J_{\text{H1a-H1b}} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H1a-H2}} = 6,3\text{Hz}$, H1a), 3,54 (1H, dd, $^2J_{\text{H1b-H1a}} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H1b-H2}} = 6,0\text{Hz}$, H1b), 3,61 (1H, $^2J_{\text{H5a-H5b}} = 9,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5a-H4}} = 4,5\text{Hz}$, H5a), 3,74 (1H, dd, $^2J_{\text{H5b-H5a}} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5b-H4}} = 5,1\text{Hz}$, H5b), 3,76 (1H, dd, $^3J_{\text{H3-H4}} = 8,1\text{Hz}$, $^3J_{\text{H3-H2}} = 2,1\text{Hz}$, H3), 3,93 (1H, m, H2), 4,46-4,53 (4H, m, H8a, H8 + H8'), 4,46 (1H, d, $^2J_{\text{H8''a-H8''b}} = 11,1\text{Hz}$, H8''a), 4,62 (1H, d, $^2J_{\text{H8''b-H8''a}} = 10,1\text{Hz}$, H8''b), 5,16 (1H, dd, $^3J_{\text{H7a-H6}} = 10,5\text{Hz}$, $^2J_{\text{H7a-H7b}} = 1,8\text{Hz}$, H7a), 5,22 (1H, ddd, $^3J_{\text{H7b-H6}} = 17,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H7b-H7a}} = 1,8\text{Hz}$, $^3J_{\text{H7b-H4}} = 0,9\text{Hz}$, H7b), 5,93 (1H, ddd, $^3J_{\text{H6-H7b}} = 17,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H7a}} = 10,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H4}} = 9,1\text{Hz}$, H6), 7,20-7,41 (15H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du produit **1-OBn 129c** (CDCl_3 , 75MHz)

δ = 46,70 (C4), 70,25 (C2), 70,66 (C5), 71,75 (C1), 73,27 (C8), 73,45 (C8'), 74,50 (C8''), 78,20 (C3), 117,72 (C7), 127, 68 (C-(p)-Ph), 127,75 (2*C-(p)-Ph), 127,85 (2*C-(o, m)-Ph), 128,02 (2*C-(o, m)-Ph), 128,08 (2*C-(o, m)-Ph), 128,47 (4*C-(o, m)-Ph), 128,53 (2*C-(o, m)-Ph), 137,44 (C6), 138,15 (Cipso), 138,37 (Cipso), 138,42 (Cipso).

MS (ESI^+) du produit **hydroboré**: $m/z = 451,3 [\text{M}+\text{H}]^+$, $473,3 [\text{M} + \text{Na}]^+$

RMN ^1H du produit **hydroboré** (CDCl_3 , 300MHz)

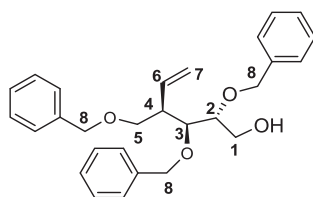


δ = 1,67 (2H, qd, $^3J_{\text{H6-H7}} = 6,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H4}} = 2,1\text{Hz}$, H6), 2,17 (1H, m, H4), 2,36 (1H, br, OH), 2,55 (1H, br, OH), 3,49 (1H, dd, $^2J_{\text{H5a-H5b}} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5a-H4}} = 6,0\text{Hz}$, H5a), 3,62 (2H, t, $^3J_{\text{H7-H6}} = 6,0\text{Hz}$, H7), 3,69 (1H, dd, $^2J_{\text{H5b-H5a}} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5b-H4}} = 5,4\text{Hz}$, H5b), 3,71-3,84 (4H, m, H1 + H2 + H3), 4,48 (2H, s, H8), 4,58 (1H, d, $^2J_{\text{H8'a-H8'b}} = 11,4\text{Hz}$, H8'a), 4,64 (1H, s, H8''), 4,78 (1H, d, $^2J_{\text{H8'b-H8'a}} = 11,4\text{Hz}$, H8'b), 7,24-7,38 (15H, m, Ph-H).

-RMN ^{13}C du produit **hydroboré** (CDCl_3 , 75MHz)

δ = 33,21 (C6), 37,89 (C4), 60,99 (C7), 61,88 (C1), 70,70 (C5), 72,93 (C8''), 73,45 (C8), 74,81 (C8'), 80,65 (C2), 81,23 (C3), 127,78 (C-(p)-Ph), 127,87 (2*C-(o, m)-Ph + C-(p)-Ph), 127,96 (2*C-(o, m)-Ph + C-(p)-Ph), 128,15 (2*C-(o, m)-Ph), 128,49 (2*C-(o, m)-Ph), 128,57 (2*C-(o, m)-Ph), 128,61 (2*C-(o, m)-Ph), 138,01 (Cipso), 138,34 (Cipso), 138,71 (Cipso).

Synthèse du (2R,3S,4R)-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-en-1-ol (**128a**)



Le composé **130aa** est désilylé dans des conditions TBAF dans le THF déjà énoncé pour le composé **128c**. L'alcool primaire **128a** (93%) est obtenu sous forme d'huile incolore après colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 1,5/8,5).

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₈H₃₂NaO₄ 455,0518; trouvée 455,0513

[α]_D = -5,6 (c 2,36 - CH₂Cl₂)

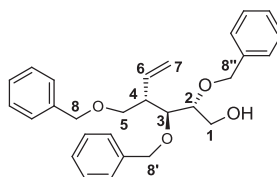
RMN ¹H du **128a** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,99 (1H, br, OH), 2,89 (1H, m, H4), 3,45 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,0Hz, ³J_{H5a-H4} = 6,0Hz, H5a), 3,53 (1H, ptd, ³J_{H2-H3} = 7,8Hz, ³J_{H2-H1a} = ³J_{H2-H1b} = 3,3Hz, H2), 3,60 (1H, t, ²J_{H5b-H5a} = ³J_{H5b-H4} = 9,0Hz, H5b), 3,77 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 12,0Hz, ³J_{H1a-H2} = 3,0Hz, H1a), 3,90 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 12,0Hz, ³J_{H1b-H2} = 3,6Hz, H1b), 3,99 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 7,8Hz, ³J_{H3-H4} = 2,4Hz, H3), 4,45 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,0Hz, H8a), 4,52 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,0Hz, H8b), 4,55 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,4Hz, H8'a), 4,59 (1H, d, ²J_{H8''a-H8''b} = 11,4Hz, H8''a), 4,62 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,4Hz, H8'b), 4,73 (1H, d, ²J_{H8''b-H8''a} = 11,4Hz, H8''b), 5,11 (1H, ddd, ³J_{H7a-H6} = 17,1Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,8Hz, ⁴J_{H7a-H4} = 0,6Hz, H7a), 5,17 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 10,5Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,8Hz, H7b), 5,87 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,5Hz, ³J_{H6-H4} = 9,6Hz, H6), 7,21-7,41 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **128a** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 46,30 (C4), 60,50 (C1), 70,98 (C5), 71,93 (C8'), 73,09 (C8), 74,71 (C8''), 77,29 (C3), 79,90 (C2), 118,66 (C7), 127,09 (C-(p)-Ph), 127,75 (2*C-(o,p,m)-Ph), 127,88 (2*C-(o,p,m)-Ph), 127,94 (2*C-(o,p,m)-Ph), 127,99 (2*C-(o,p,m)-Ph), 128,47 (2*C-(o,p,m)-Ph), 128,49 (2*C-(o,p,m)-Ph), 128,62 (2*C-(o,p,m)-Ph), 128,68 (2*C-(o,p,m)-Ph), 135,59 (C6), 138,22 (Cipso), 138,31 (Cipso), 138,61 (Cipso).

Synthèse du (2R,3S,4S)-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-en-1-ol (**128b**)



Les trois mêmes protocoles qui ont été appliqué sur le composé **130cc** et **127c** sont également appliqué sur **130bb** (désilylation 94%) et **127b** (1-OBn, 36% / 2-OBn, 16%). Le produit **128b** est purifié par colonne chromatographique (AEEP = 1,5/8,5) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₈H₃₂NaO₄ 455,0518; trouvée 455,0513

[α]_D = 5,4 (c 4,05 - CH₂Cl₂)

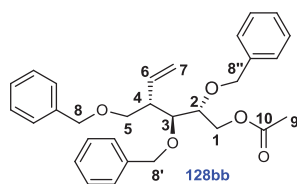
RMN ¹H de 2-OBn **128b** (CDCl₃, 400MHz)

δ = 2,01 (1H, br, OH), 2,65 (1H, m, H4), 3,58 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,2Hz, ³J_{H5a-H4} = 4,4Hz, H5a), 3,64 (1H, m, H2), 3,70 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,2Hz, ³J_{H5b-H4} = 5,6Hz, H5b), 3,81 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 12,0Hz, ³J_{H1a-H2} = 4,0Hz, H1a), 3,85 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 12,0Hz, ³J_{H1b-H2} = 4,8Hz, H1b), 3,91 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 7,2Hz, ³J_{H3-H2} = 4,4Hz, H3), 4,47 (2H, m, H8), 4,57 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,2Hz, H8'a), 4,58 (2H, s, H8''), 4,79 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,2Hz, H8'b), 5,15 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 10,0Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,6Hz, H7), 5,17 (1H, ddd, ³J_{H7b-H6} = 17,2Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,6Hz, ⁴J_{H7b-H4} = 0,8Hz, H7b), 5,87 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,2Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,4Hz, ³J_{H6-H4} = 8,9Hz, H6), 7,25-7,38 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C de 2-OBn **128b** (CDCl₃, 100MHz)

δ = 46,80 (C4), 60,89 (C1), 70,69 (C5), 71,70 (C8''), 73,29 (C8), 74,65 (C8'), 79,52 (C3), 80,26 (C2), 117,59 (C7), 127,68 (C-(p)-Ph), 127,81 (2*C-(o, m)-Ph), 127,85 (C-(p)-Ph), 127,92 (C-(p)-Ph), 127,95 (2*C-(o, m)-Ph), 128,11 (2*C-(o, m)-Ph), 128,47 (2*C-(o, m)-Ph), 128,53 (2*C-(o, m)-Ph), 128,61 (2*C-(o, m)-Ph), 137,43 (C6), 138,27 (Cipso), 138,40 (Cipso), 138,54 (Cipso).

RMN ^1H du produit 2-OBn **128bb** (CDCl_3 , 300MHz)

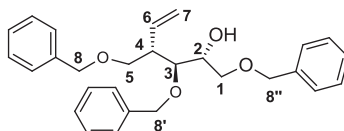


$\delta = 2,62$ (3H, s, H9), $2,67$ (1H, m, H4), $3,57$ (1H, dd, $^2J_{\text{H5a-H5b}} = 9,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5a-H4}} = 4,5\text{Hz}$, H5a), $3,68$ (1H, dd, $^2J_{\text{H5b-H5a}} = 9,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5b-H4}} = 6,0\text{Hz}$, H5b), $3,81$ (2H, m, H3 + H2), $4,21$ (1H, dd, $^2J_{\text{H1a-H1b}} = 12,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H1a-H2}} = 6,0\text{Hz}$, H1a), $4,46$ (2H, s, H8), $4,48$ (1H, dd, $^2J_{\text{H1b-H1a}} = 12,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H1b-H2}} = 2,7\text{Hz}$, H1b), $4,55$ (1H, d, $^2J_{\text{H8a-H8b}} = 11,7\text{Hz}$, H8a), $4,56$ (1H, d, $^2J_{\text{H8''a-H8''b}} = 11,1\text{Hz}$, H8''a), $4,61$ (1H, $^2J_{\text{H8b-H8a}} = 11,7\text{Hz}$, H8b), $4,74$ (1H, d, $^2J_{\text{H8''b-H8''a}} = 11,1\text{Hz}$, H8''b), $5,14$ (1H, dd, $^3J_{\text{H7a-H6}} = 10,2\text{Hz}$, $^2J_{\text{H7a-H7b}} = 1,5\text{Hz}$, H7a), $5,18$ (1H, ddd, $^3J_{\text{H7b-H6}} = 17,1\text{Hz}$, $^2J_{\text{H7b-H7a}} = 1,5\text{Hz}$, $^4J_{\text{H7b-H4}} = 0,9\text{Hz}$, H7b), $5,85$ (1H, ddd, $^3J_{\text{H6-H7b}} = 17,1\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H7a}} = 10,2\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H4}} = 8,7\text{Hz}$, H6), $7,22-7,38$ (15H, m, Ph-H).

HRMS (ESI^+) : calculée pour $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{NaO}_4$ 455,0518; trouvée 455,0513

$[\alpha]_D = 9,2$ (c 4,35 - CH_2Cl_2)

RMN ^1H du produit 1-OBn **129b** (CDCl_3 , 400MHz)

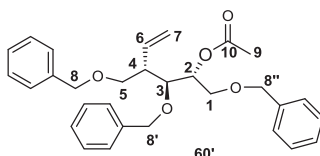


$\delta = 2,73$ (1H, m, H4), $2,95$ (1H, br, OH), $3,57-3,66$ (3H, m, H1a + H5), $3,72$ (1H, dd, $^2J_{\text{H5b-H5a}} = 9,6\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5b-H4}} = 6,0\text{Hz}$, H1b), $3,72$ (1H, m, H3), $3,95$ (1H, m, H2), $4,44-4,60$ (6H, m, H8), $5,14$ (2H, m, H7), $5,90$ (1H, ddd, $^3J_{\text{H6-H7a}} = 17,1\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H7b}} = 10,6\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H4}} = 8,8\text{Hz}$, H6), $7,20-7,39$ (15H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du produit 1-OBn **129b** (CDCl_3 , 100MHz)

$\delta = 45,97$ (C4), $70,37$ (C1), $70,91$ (C5), $71,50$ (C2), $73,35$ (C8), $73,49$ (C8'), $74,11$ (C8''), $80,48$ (C3), $117,22$ (C7), $127,72$ (C-(p)-Ph), $127,76$ (C-(p)-Ph), $127,79$ (2*C-(o, m)-Ph), $127,87$ (C-(p)-Ph), $127,93$ (2*C-(o, m)-Ph), $128,01$ (2*C-(o, m)-Ph), $128,45$ (2*C-(o, m)-Ph), $128,53$ (2*C-(o, m)-Ph), $128,55$ (2*C-(o, m)-Ph), $137,39$ (C6), $138,20$ (Cipso), $138,23$ (Cipso), $138,63$ (Cipso).

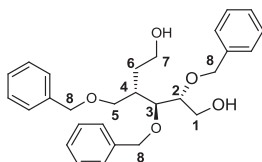
RMN ^1H du produit 1-OBn **129bb** (CDCl_3 , 300MHz)



$\delta = 2,04$ (3H, s, H9), $2,53$ (1H, m, H4), $3,53$ (1H, dd, $^2J_{\text{H5a-H5b}} = 9,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5a-H4}} = 3,9\text{Hz}$, H5a), $3,66$ (1H, dd, $^2J_{\text{H5b-H5a}} = 9,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5b-H4}} = 5,7\text{Hz}$, H5b), $3,71$ (1H, dd, $^2J_{\text{H1a-H1b}} = 11,1\text{Hz}$, $^3J_{\text{H1a-H2}} = 3,9\text{Hz}$, H1a), $3,75$ (1H, dd, $^2J_{\text{H1b-H1a}} = 11,1\text{Hz}$, $^3J_{\text{H1b-H2}} = 6,3\text{Hz}$, H1b), $3,85$ (1H, dd, $^3J_{\text{H3-H4}} = 8,1\text{Hz}$, $^3J_{\text{H3-H2}} = 3,9\text{Hz}$, H3), $4,44$ (1H, d, $^2J_{\text{H8a-H8b}} = 12,3\text{Hz}$, H8a), $4,46-4,56$ (4H, m, H8b + H8'a + 2*H8''), $4,65$ (1H, d, $^2J_{\text{H8''b-H8''a}} = 11,1\text{Hz}$, H8''b), $5,15$ (2H, m, H7), $5,27$ (1H, pdt, $^3J_{\text{H2-H1b}} = 6,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H2-H1a}} = 3J_{\text{H2-H3}} = 4,0\text{Hz}$, H2), $5,91$ (1H, ddd, $^3J_{\text{H7a-H6}} = 17,1\text{Hz}$, $^3J_{\text{H7b-H6}} = 10,2\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H4}} = 9,0\text{Hz}$, H7), $7,18-7,37$ (15H, m, Ph-H).

MS (ESI^+) du produit **hydroboré** : $m/z = 473,3$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$

RMN ^1H du produit **hydroboré** (CDCl_3 , 300MHz)



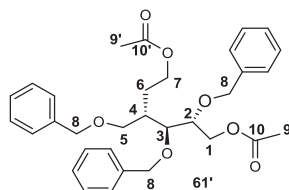
δ = 1,66-1,81 (2H, m, H6), 2,22 (3H, br, H4 + 2*OH), 3,50 (1H, dd, $^2J_{H5a-H5b}$ = 9,6Hz, $^3J_{H5a-H2}$ = 7,2Hz, H5a), 3,62 (1H, dd, $^2J_{H5b-H5a}$ = 9,6Hz, $^3J_{H5b-H4}$ = 3,9Hz, H5b), 3,62 (1H, m, H2), 3,66 (2H, m, H7), 3,77 (1H, dd, $^3J_{H3-H4}$ = 6,6Hz, $^3J_{H3-H2}$ = 3,9Hz, H3), 3,80 (1H, dd, $^2J_{H1a-H1b}$ = 9,0Hz, $^3J_{H1a-H2}$ = 3,6Hz, H1a), 3,84 (1H, dd, $^2J_{H1b-H1a}$ = 9,0Hz, $^3J_{H1b-H2}$ = 3,9Hz, H1b), 4,45 (2H, s, H8), 4,52 (1H, d, $^2J_{H8'a-H8'b}$ = 11,4Hz, H8'a), 4,59 (1H, d, $^2J_{H8'b-H8'a}$ = 11,1Hz, H8'b), 4,60 (1H, d, $^2J_{H8''a-H8''b}$ = 11,4Hz, H8''a), 4,8 (1H, $^2J_{H8''b-H8''a}$ = 11,1Hz, H8''b), 7,25-7,38 (15H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du produit **hydroboré** (CDCl_3 , 300MHz)

δ = 33,37 (C6), 39,15 (C4), 60,70 (C1), 61,60 (C7), 71,48 (C5), 71,77 (C8'), 73,35 (C8), 73,98 (C8''), 79,29 (C2), 80,03 (C3), 127,81 (C-(p)-Ph), 127,88 (2*C-(o, m)-Ph), 127,95 (2*C-(o, m)-Ph + C-(p)-Ph), 127,96 (2*C-(o, m)-Ph + C-(p)-Ph), 128,47 (2*C-(o, m)-Ph), 128,50 (2*C-(o, m)-Ph), 128,55 (2*C-(o, m)-Ph), 135,18 (Cipso), 135,46 (Cipso), 135,58 (Cipso).

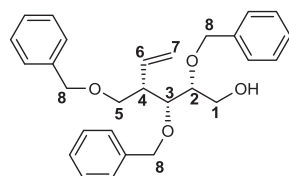
MS (ESI^+) du produit **hydroboré acétylé** : m/z = 557,3 $[\text{M} + \text{Na}]^+$

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz)



δ = 1,77 (2H, m, H6), 2,00 (3H, s, H9), 2,04 (3H, s, H9'), 2,16 (1H, m, H4), 3,50 (1H, dd, $^2J_{H5a-H5b}$ = 9,2Hz, $^3J_{H5a-H4}$ = 5,6Hz, H5a), 3,59 (1H, dd, $^2J_{H5b-H5a}$ = 9,2Hz, $^3J_{H5b-H4}$ = 4,8Hz, H5b), 3,66 (2H, m, H7a), 3,74 (1H, dd, $^3J_{H3-H4}$ = 5,6Hz, $^3J_{H3-H2}$ = 4,8Hz, H3), 3,80 (1H, m, H2), 4,13 (1H, m, H7b), 4,18 (1H, dd, $^2J_{H1a-H1b}$ = 12,0Hz, $^3J_{H1a-H2}$ = 5,6Hz, H1a), 4,41-4,47 (2H, m, H8), 4,48-4,73 (5H, m, H1b + H8' + H8''), 7,24-7,37 (15H, m, Ph-H).

Synthèse du (2R,3R,4S)-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-en-1-ol (**128d**)



Le composé **130dd** est désilylé en condition TBAF dans le THF anhydre pour donner après purification par colonne (AE/EP = 1,5/8,5) l'alcool primaire **128d** (97%).

HRMS (ESI^+) : calculée pour $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{NaO}_4$ 455,0518; trouvée 455,0513

$[\alpha]_D$ = 2,0 (c 3,70 - CH_2Cl_2)

RMN ^1H du **128d** (CDCl_3 , 300MHz)

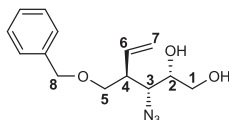
δ = 1,93 (1H, br, OH), 2,65 (1H, m, H4), 3,39 (1H, dd, $^2J_{H5a-H5b}$ = 9,3Hz, $^3J_{H5a-H4}$ = 5,7Hz, H5a), 3,56-3,69 (3H, m, H1a + H2 + H5b), 3,78 (1H, dd, $^2J_{H1b-H1a}$ = 11,1Hz, $^3J_{H1b-H2}$ = 3,0Hz, H1b), 3,95 (1H, dd, 3J = 7,5Hz, 3J = 2,7Hz, H3), 4,42 (1H, d, $^2J_{H8a-H8b}$ = 11,7Hz, H8a), 4,49 (1H, d, $^2J_{H8b-H8a}$ = 12,0Hz, H8b), 4,59 (1H, d, $^2J_{H8'a-H8'b}$ = 11,4Hz, H8'a), 4,60 (1H, d, $^2J_{H8''a-H8''b}$ = 11,4Hz, H8''a), 4,74

(1H, d, $^2J_{H8''b-H8''a} = 11,4\text{Hz}$, H8''b), 4,82 (1H, d, $^2J_{H8'b-H8'a} = 11,4\text{Hz}$, H8'b), 5,17 (2H, m, H7), 5,91 (1H, m, H6), 7,18-7,39 (15H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **128d** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 46,12$ (C4), 61,76 (C1), 70,94 (C5), 73,00 (C8), 73,59 (C8''), 72,88 (C8'), 78,44 (C3), 82,06 (C2), 118,61 (C7), 127,62 (C-(p)-Ph), 127,71 (C-(p)-Ph), 127,83 (4*-C-(o,m)-Ph), 127,90 (C-(p)-Ph), 128,02 (2*-C-(o,m)-Ph), 128,43 (2*-C-(o,m)-Ph), 128,48 (2*-C-(o,m)-Ph), 128,61 (2*-C-(o,m)-Ph), 135,13 (C6), 138,41 (Cipso), 138,52 (Cipso), 139,01 (Cipso).

Synthèse du (2S,3R,4S)-3-azido-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-ene-1,2-diol (**130e**)



Dans un ballon de 50 ml est dilué le composé **115** (0,26 g, 0,73 mmol, 1,0 éq) dans une solution de TFA 90% (2,75 ml) à 0°C. Le mélange est remonté à RT pour 5h puis dilué dans 5 ml de H_2O distillée. La phase aqueuse est extraite à CHCl_3 (3*5 ml) et les phases organiques sont lavées avec une solution de NaHCO_3 saturée (5 ml), puis avec une solution de saumure (5 ml), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées sur coton et concentrées. Le résidu est repris dans 3 ml de MeOH puis à RT sous agitation est ajouté MeONa (40 mg, 0,7 mmol, 1,0 éq) pour une durée de 3h. Le MeOH est ensuite évaporé puis le résidu liquide est partitionné entre H_2O (5 ml) et DCM (5 ml). La phase aqueuse est extraite avec DCM (3*5 ml) et les phases organiques combinées sont lavées à la saumure (10 ml), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées. Le produit **130e** (0,17 g, 0,61 mmol, 84%) est obtenu sous forme d'huile incolore à l'aide d'une colonne chromatographique (AE/EP = 4/6).

HRMS (ESI^+) : calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_3$ 300,1319; trouvée 300,1313

$[\alpha]_D = -12,4$ (c 5,77 - CH_2Cl_2)

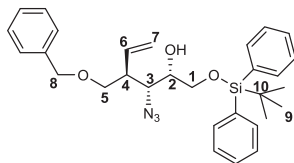
RMN ^1H du **130e** (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 2,75$ (2H, br, 2*OH), 2,75 (1H, m, H4), 3,52 (1H, dd, $^3J_{H3-H4} = 8,1\text{Hz}$, $^3J_{H3-H2} = 2,7\text{Hz}$, H3), 3,60-3,72 (3H, m, H1a + H5), 3,74 (1H, dd, $^2J_{H1b-H1a} = 10,8\text{Hz}$, $^3J_{H1b-H2} = 7,2\text{Hz}$, H1b), 3,87 (1H, ddd, $^3J = 7,2\text{Hz}$, $^3J = 4,8\text{Hz}$, $^3J = 2,7\text{Hz}$, H2), 4,50 (1H, d, $^2J_{H8a-H8b} = 11,7\text{Hz}$, H8a), 4,55 (1H, d, $^2J_{H8b-H8a} = 11,7\text{Hz}$, H8b), 5,20 (1H, dd, $^3J_{H7a-H6} = 10,2\text{Hz}$, $^2J_{H7a-H7b} = 1,5\text{Hz}$, H7a), 5,25 (1H, ddd, $^3J_{H7b-H6} = 17,1\text{Hz}$, $^2J_{H7b-H7a} = 1,5\text{Hz}$, $^4J_{H7b-H4} = 0,6\text{Hz}$, H7b), 5,87 (1H, ddd, $^3J_{H6-H7b} = 17,1\text{Hz}$, $^3J_{H6-H7a} = 10,2\text{Hz}$, $^3J_{H6-H4} = 9,0\text{Hz}$, H6), 7,27-7,40 (5H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **130e** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 46,07$ (C4), 64,08 (C3), 64,83 (C1), 70,65 (C5), 72,09 (C2), 73,48 (C8), 118,53 (C7), 127,89 (2*-C-(o,m)-Ph + C-(p)-Ph), 128,54 (2*-C-(o,m)-Ph), 136,42 (C6), 137,86 (Cipso).

Synthèse du (2S,3R,4S)-3-azido-4-((benzyloxy)methyl)-1-((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)hex-5-en-2-ol
(**130ee**)



Le composé **130ee** est silylé à l'aide du protocole appliqué précédemment sur le composé **130a**. Le produit **130ee** (91%) est obtenu par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 0,5/10).

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₃₀H₃₇N₃NaO₃Si 538,1743; trouvée 538,1739

[α]_D = -11,9 (c 1,94 - CH₂Cl₂)

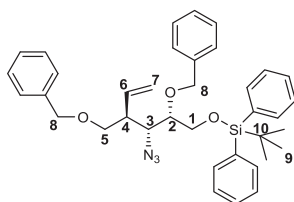
RMN ¹H du **130ee** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,06 (9H, s, 9H), 2,41 (1H, br, OH), 2,74 (1H, m, H4), 3,63 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 4,2Hz, H5a), 3,66-3,74 (3H, m, H1a + H3 + H5b), 3,78 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 9,9Hz, ³J_{H1b-H2} = 6,6Hz, H1b), 3,90 (1H, m, H2), 4,50 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 11,7Hz, H8a), 4,55 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 11,7Hz, H8b), 5,24 (2H, m, H7), 5,86 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,3Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,5Hz, ³J_{H6-H4} = 9,0Hz, H6), 7,22-7,77 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **130ee** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 19,34 (C10), 26,97 (C9), 45,89 (C4), 63,40 (C3), 65,28 (C1), 70,94 (C5), 71,73 (C2), 73,40 (C8), 118,35 (C7), 127,74 (2*C-(o,m)-Ph), 127,76 (C-(p)-Ph), 127,86 (C-(p)-Ph), 127,96 (2*C-(o,m)-Ph + C-(p)-Ph), 128,51 (2*C-(o,m)-Ph), 130,02 (2*C-(o,m)-Ph), 133,09 (Cipso), 133,12 (Cipso), 135,67 (2*C-(o,m)-Ph), 135,68 (2*C-(o,m)-Ph), 136,70 (C6), 138,13 (Cipso).

Synthèse du (((2S,3R,4S)-3-azido-2-((benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-en-1-yl)oxy)(tert-butyl)diphenylsilane (**130eee**)



Le composé **130eee** (87%) est obtenu par benzylation en milieu acide du composé **130ee** et purifié par colonne chromatographique (Eluant DCM/EP = 2/8 puis AE/EP = 0,5/10).

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₃₇H₄₃N₃NaO₃Si 628,2966; trouvée 628,2953

[α]_D = -6,1 (c 2,81 - CH₂Cl₂)

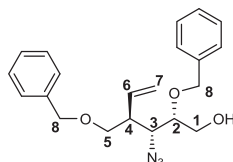
RMN ¹H du **130eee** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,00 (9H, s, 9H), 2,76 (1H, m, H4), 3,56 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 3,6Hz, H5a), 3,62 (1H, m, H2), 3,67 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,0Hz, ³J_{H5b-H4} = 4,8Hz, H5b), 3,70 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 6,3Hz, ³J_{H3-H4} = 2,7Hz, H3), 3,78 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 10,2Hz, ³J_{H1a-H2} = 6,6Hz, H1a), 3,82 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 10,2Hz, ³J_{H1b-H2} = 6,0Hz, H1b), 4,28 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 11,7Hz, H8a), 4,44 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 11,7Hz, H8b), 4,46 (2H, m, H8'), 4,99 (1H, ddd, ³J_{H7a-H6} = 17,1Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,5Hz, ⁴J_{H7a-H4} = 0,6Hz, H7a), 5,08 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 10,5Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,5Hz, H7b), 5,75 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,1Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,5Hz, ³J_{H6-H4} = 9,3Hz, H6), 7,12-7,69 (20H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **130eee** (CDCl_3 , 75MHz)

δ = 19,28 (C10), 26,95 (C9), 45,09 (C4), 62,66 (C3), 62,89 (C1), 71,46 (C5), 72,71 (C8), 73,29 (C8'), 79,32 (C2), 118,13 (C7), 127,55 (2*C-(o,m)-Ph), 127,59 (2*C-(o,m)-Ph), 127,64 (C-(p)-Ph), 127,84 (C-(p)-Ph), 127,91 (4*C-(o,m)-Ph), 128,39 (2*C-(o,m)-Ph), 128,42 (2*C-(o,m)-Ph), 129,93 (2*C-(p)-Ph), 133,36 (Cipso), 133,41 (Cipso), 135,71 (2*C-(o,m)-Ph), 135,74 (2*C-(o,m)-Ph), 137,32 (C6), 138,39 (Cipso), 138,48 (Cipso).

Synthèse du (2S,3R,4S)-3-azido-2-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-en-1-ol (**128e**)



Le composé **128e** (80%) est obtenu par désilylation de **130eee**. **128e** est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 1,5/8,5).

HRMS (ESI^+) : calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_3$ 390,1788; trouvée 390,1786

$[\alpha]_D = -1,9$ (c 3,54 - CH_2Cl_2)

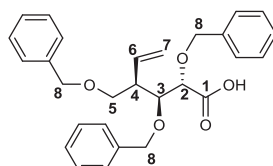
RMN ^1H du **128e** (CDCl_3 , 400MHz)

δ = 1,83 (1H, br, OH), 2,81 (1H, m, H4), 3,59 (1H, dd, $^3J_{\text{H3-H4}} = 7,6\text{Hz}$, $^3J_{\text{H3-H2}} = 2,8\text{Hz}$, H3), 3,61 (1H, dd, $^2J_{\text{H5a-H5b}} = 9,2\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5a-H4}} = 5,6\text{Hz}$, H5a), 3,64 (1H, dd, $^2J_{\text{H5b-H5a}} = 9,2\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5b-H4}} = 5,2\text{Hz}$, H5b), 3,76-3,82 (3H, m, H1 + H2), 4,49 (1H, d, $^2J_{\text{H8a-H8b}} = 12,0\text{Hz}$, H8a), 4,53 (1H, d, $^2J_{\text{H8b-H8a}} = 12,0\text{Hz}$, H8b), 4,62 (1H, d, $^2J_{\text{H8'a-H8'b}} = 11,6\text{Hz}$, H8'a), 4,87 (1H, d, $^2J_{\text{H8'b-H8'a}} = 11,6\text{Hz}$, H8'b), 5,12 (1H, ddd, $^3J_{\text{H7a-H6}} = 17,6\text{Hz}$, $^2J_{\text{H7a-H7b}} = 1,6\text{Hz}$, $^4J_{\text{H7a-H6}} = 0,6\text{Hz}$, H7a), 5,17 (1H, dd, $^3J_{\text{H7b-H6}} = 10,4\text{Hz}$, $^2J_{\text{H7b-H7a}} = 1,6\text{Hz}$, H7b), 5,83 (1H, ddd, $^3J_{\text{H6-H7a}} = 17,6\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H7b}} = 10,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H4}} = 8,8\text{Hz}$, H6), 7,25-7,39 (10H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **128e** (CDCl_3 , 100MHz)

δ = 44,86 (C4), 62,32 (C1), 64,44 (C3), 70,85 (C5), 73,10 (C8'), 73,47 (C8), 80,11 (C2), 118,22 (C7), 127,77 (2*C-(o,m)-Ph), 127,80 (C-(p)-Ph), 127,87 (2*C-(o,m)-Ph), 128,00 (C-(p)-Ph), 128,53 (2*C-(o,m)-Ph), 128,64 (2*C-(o,m)-Ph), 136,99 (C6), 138,17 (Cipso), 138,21 (Cipso).

Synthèse du (2S,3S,4R)-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-enoic acid (**145a**)



Dans un ballon de 50 ml est dilué à 0°C le composé **128a** (0,75 g, 1,75 mmol, 1,0 éq) dans un mélange MeCN / H_2O = 1/1 (20 ml) puis sont ajoutés le TEMPO (0,21 g, 1,30 mmol, 0,75 éq) et le BAIB (1,7 g, 5,2 mmol, 3,0 éq). Le mélange est ensuite agité durant 5h à RT. Le mélange est dilué à l'aide de 15 ml d'une solution de HCl 0,1N. La phase aqueuse est extraite à AE (3*15 ml) et les phases organiques combinées sont lavées à la saumure puis séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées pour donner une masse m = 1,8 g de brut réactionnel. L'ensemble des phases aqueuses sont concentrées et spotées sur

silice pour confirmer l'absence de produits attendues. Le brut réactionnel est purifié par colonne (Eluant AE/EP = 1/9 puis AE/EP = 2/8) pour obtenir le composé **145a** (0,55 g, 1,23 mmol, 71%) sous forme d'une huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₈H₃₀NaO₅ 469,0354; trouvée 469,0354

[α]_D = -15,7 (c 1,68 - CH₂Cl₂)

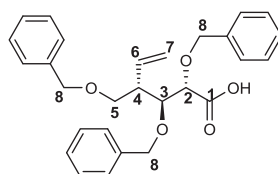
RMN ¹H du **145a** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 2,83 (1H, m, H4), 3,46 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,6Hz, ³J_{H5a-H4} = 5,4Hz, H5a), 3,54 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,6Hz, ³J_{H5b-H4} = 8,1Hz, H5b), 4,08-4,14 (2H, m, H2 + H3), 4,40 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,0Hz, H8a), 4,46 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,0Hz, H8b), 4,49 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,7Hz, H8'a), 4,51 (1H, d, ²J_{H8''a-H8''b} = 11,1Hz, H8''a), 4,64 (1H, d, ²J_{H8''b-H8''a} = 11,1Hz, H8''b), 4,67 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,7Hz, H8'b), 5,06 (1H, ddd, ³J_{H7a-H6} = 17,4Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,8Hz, ³J_{H7a-H4} = 0,6Hz, H7), 5,12 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 10,5Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,8Hz, H7b), 5,81 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,5Hz, ³J_{H6-H4} = 9,3Hz, H6), 7,17-7,41 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **145a** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 46,15 (C4), 70,47 (C5), 72,87 (C8'), 73,10 (C8), 74,88 (C8''), 79,03 (C2 ou C3), 79,17 (C2 ou C3), 118,90 (C7), 127,81 (C-(p)-Ph), 127,85 (C-(p)-Ph), 127,92 (2*C-(o,m)-Ph), 128,07 (2*C-(o,m)-Ph), 128,24 (C-(p)-Ph), 128,37 (2*C-(o,m)-Ph), 128,43 (2*C-(o,m)-Ph), 128,52 (2*C-(o,m)-Ph), 128,60 (2*C-(o,m)-Ph), 134,86 (C6), 136,92 (Cipso), 137,95 (Cipso), 138,11 (Cipso), 174,74 (C1).

Synthèse du (2S,3S,4S)-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-enoic acid (**145b**)



Même protocole que précédemment appliqué sur le composé **128b** afin d'obtenir l'acide carboxylique **145b** (64%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₈H₃₀NaO₅ 469,0354; trouvée 469,0354

[α]_D = -3,0 (c 5,08 - CH₂Cl₂)

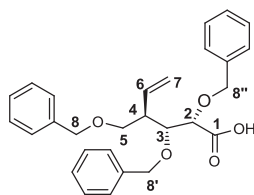
RMN ¹H du **145b** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 2,84 (1H, m, H4), 3,55 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,0Hz, ³J_{H5a-H4} = 3,0Hz, H5a), 3,71 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,0Hz, ³J_{H5b-H4} = 5,1Hz, H5b), 4,01 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 9,0Hz, ³J_{H3-H2} = 2,4Hz, H3), 4,31 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 2,4Hz, H2), 4,42 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,0Hz, H8a), 4,48 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,0Hz, H8b), 4,50 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,4Hz, H8'a), 4,55 (1H, d, ²J_{H8''a-H8''b} = 11,1Hz, H8''a), 4,77 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,4Hz, H8'b), 4,81 (1H, d, ²J_{H8''b-H8''a} = 11,1Hz, H8''b), 5,14 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 10,5Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,8Hz, H7a), 5,25 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 17,1Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,8Hz, H7b), 5,83 (1H, ddd, ³J_{H6-H7b} = 17,1Hz, ³J_{H6-H7a} = 10,5Hz, ³J_{H6-H4} = 9,0Hz, H6), 7,19-7,39 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **145b** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 46,36 (C4), 70,47 (C5), 72,88 (C8'), 73,20 (C8), 74,21 (C8''), 79,85 (C2), 80,25 (C3), 118,99 (C7), 127,60 (C-(p)-Ph), 127,72 (2*C-(o,m)-Ph), 127,77 (C-(p)-Ph), 128,12 (2*C-(o,m)-Ph + C-(p)-Ph), 128,23 (2*C-(o,m)-Ph), 128,39 (2*C-(o,m)-Ph), 128,40 (2*C-(o,m)-Ph), 128,57 (2*C-(o,m)-Ph), 136,51 (C6), 137,11 (Cipso), 138,05 (Cipso), 138,48 (Cipso), 174,44 (C1).

Synthèse du (2S,3R,4R)-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-enoic acid (**145c**)



Même protocole que précédemment appliqué sur le composé **128c** afin d'obtenir l'acide carboxylique **145c** (68%) sous forme d'huile incolore

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₈H₃₀NaO₅ 469,0354; trouvée 469,0354

[α]_D = 2,6 (c 2,80 - CH₂Cl₂)

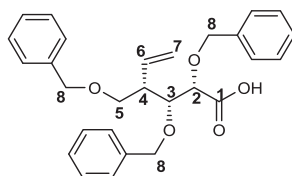
RMN ¹H du **145c** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 2,84 (1H, m, H4), 3,56 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,0Hz, ³J_{H5a-H4} = 4,2Hz, H5a), 3,72 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,0Hz, ³J_{H5b-H4} = 4,5Hz, H5b), 4,08 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 8,4Hz, ³J_{H3-H2} = 2,4Hz, H3), 4,16 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 2,4Hz, H2), 4,40 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 11,4Hz, H8a), 4,47 (2H, s, H8'), 4,52 (1H, d, ²J_{H8''a-H8''b} = 10,8Hz, H8''a), 4,59 (1H, d, ²J_{H8''b-H8''a} = 10,8Hz, H8''b), 4,67 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 11,4Hz, H8b), 5,05 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 17,4Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,5Hz, H7a), 5,11 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 10,2Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,5Hz, H7b), 5,87 (1H, ptd, ³J_{H6-H7a} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7b} = ³J_{H6-H4} = 10,2Hz, H6), 7,16-7,42 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **145c** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 46,27 (C4), 70,47 (C5), 73,39 (C8'), 73,80 (C8), 74,80 (C8''), 79,28 (C2), 79,89 (C3), 118,42 (C7), 127,84 (2*C-(o, m)-Ph + C-(p)-Ph), 127,93 (C-(p)-Ph), 128,41 (2*C-(o, m)-Ph), 128,43 (C-(p)-Ph), 128,47 (2*C-(o, m)-Ph), 128,54 (2*C-(o, m)-Ph), 128,62 (2*C-(o, m)-Ph), 128,69 (2*C-(o, m)-Ph), 136,62 (Cipso), 136,67 (C6), 137,77 (Cipso), 138,06 (Cipso), 173,94 (C1).

Synthèse du (2S,3R,4S)-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-enoic acid (**145d**)



Le protocole d'oxydation est reproduit sur le composé **128d** pour donner **145d** (62%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₈H₃₀NaO₅ 469,0354; trouvée 469,0354

[α]_D = 2,6 (c 1,68 - CH₂Cl₂)

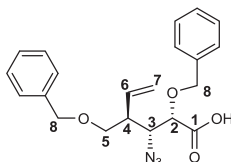
RMN ¹H du **145d** (CDCl₃, 400MHz)

δ = 2,75 (1H, m, H4), 3,26 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,6Hz, ³J_{H5a-H4} = 5,6Hz, H5a), 3,42 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,6Hz, ³J_{H5b-H4} = 7,2Hz, H5b), 3,99 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 9,6Hz, ³J_{H3-H2} = 4,8Hz, H3), 4,01 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 4,8Hz, H2), 4,33 (2H, s, H8), 4,36 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,6Hz, H8'a), 4,48 (1H, d, ²J_{H8''a-H8''b} = 10,8Hz, H8''a), 4,55 (1H, d, ²J_{H8''b-H8''a} = 10,8Hz, H8''b), 4,57 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,6Hz, H8'b), 5,11 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 10,4Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,6Hz, H7a), 5,15 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 17,2Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,6Hz, ⁴J_{H7b-H4} = 0,8Hz, H7b), 5,76 (1H, ddd, ³J_{H6-H7b} = 17,2Hz, ³J_{H6-H7a} = 10,4Hz, ³J_{H6-H4} = 8,8Hz, H6), 7,12-7,32 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **145d** (CDCl₃, 100MHz)

δ = 45,75 (C4), 70,30 (C5), 73,18 (C8), 73,73 (C8'), 74,87 (C8''), 79,05 (C2 ou C3), 79,26 (C2 ou C3), 119,06 (C7), 127,87 (C-(p)-Ph), 128,01 (2*C-(o,m)-Ph + C-(p)-Ph), 128,36 (2*C-(o,m)-Ph), 128,44 (C-(p)-Ph), 128,48 (2*C-(o,m)-Ph), 128,55 (2*C-(o,m)-Ph), 128,60 (2*C-(o,m)-Ph), 128,70 (2*C-(o,m)-Ph), 135,04 (C6), 136,58 (Cipso), 137,79 (Cipso), 138,12 (Cipso), 173,24 (C1).

Synthèse du (2S,3R,4S)-3-azido-2-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-enoic acid (**145e**)



Le protocole d'oxydation est reproduit sur le composé **128e** pour donner **145e** (81%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₁H₂₃N₃NaO₄ 404,1581; trouvée 404,1575

$[\alpha]_D = -13,1$ (c 5,25 - CH₂Cl₂)

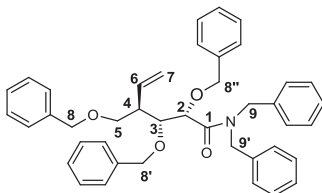
RMN ¹H du **145e** (CDCl₃, 400MHz)

δ = 2,82 (1H, m, H4), 3,59 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,2Hz, ³J_{H5a-H4} = 4,0Hz, H5a), 3,71 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,2Hz, ³J_{H5b-H4} = 4,4Hz, H5b), 3,83 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 9,6Hz, ³J_{H3-H2} = 2,4Hz, H3), 4,22 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 2,4Hz, H2), 4,40 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 11,2Hz, H8a), 4,48 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,6Hz, H8'a), 4,55 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,6Hz, H8'b), 4,81 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 11,2Hz, H8b), 5,06 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 17,2Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,6Hz, H7a), 5,15 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 10,4Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,6Hz, H7b), 5,83 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,2Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,4Hz, ³J_{H6-H4} = 9,6Hz, H7), 7,25-7,42 (10H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **145e** (CDCl₃, 100MHz)

δ = 45,09 (C4), 63,60 (C3), 70,78 (C5), 73,54 (C8'), 73,58 (C8), 78,61 (C2), 119,22 (C7), 127,90 (2*C-(o,m)-Ph), 127,93 (C-(p)-Ph), 128,20 (2*C-(o,m)-Ph), 128,31 (C-(p)-Ph), 128,57 (2*C-(o,m)-Ph), 128,68 (2*C-(o,m)-Ph), 135,95 (C6), 136,83 (Cipso), 137,85 (Cipso), 173,85 (C1).

Synthèse du (2S,3R,4R)-N,N-dibenzyl-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-enamide (**147c**)



Dans un ballon de 50 ml est chargé de l'HOBt (0,116 g, 0,86 mmol, 1,3 éq), puis coévaporé deux fois au toluène. Ensuite est ajouté le composé **145c** (295 mg, 0,66 mmol, 1,0 éq) dilué dans 7 ml de DMF anhydre. Le milieu est refroidi à 0°C sous argon avant d'ajouter l'EDCI (253 mg, 1,32 mmol, 2,0 éq). La dibenzylamine (250 µl, 1,32 mmol, 2,0 éq) est ensuite ajoutée à l'aide d'une seringue puis le mélange est remonté à température ambiante pendant 16h. Il est suivi par CCM (Eluant AE/EP = 2/8). Quand la réaction semble terminée le DMF est évaporé puis le résidu est repris à AE, lavé à la saumure, séché sur Na₂SO₄, puis filtré et concentré. Le brut réactionnel est purifié par colonne

chromatographique (Eluant AE/EP = 1,5/8,5) afin d'obtenir le composé **147c** (282 mg, 0,45 mmol, 68%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₄₂H₄₃NNaO₄ 648,3084; trouvée 648,3075

[α]_D = -3,4 (c 2,46 - CH₂Cl₂)

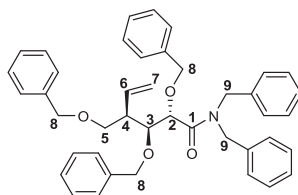
RMN ¹H du **147c** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 2,77 (1H, m, H4), 3,61 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 5,7Hz, H5a), 3,64 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,3Hz, ³J_{H5b-H4} = 5,7Hz, H5b), 4,09 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 6,3Hz, ³J_{H3-H2} = 5,1Hz, H3), 4,36-4,47 (4H, m, 2H8 + H9a + H9'a), 4,54 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,4Hz, H8'a), 4,56-4,67 (5H, m, H2 + H8'b + 2H8'' + H9b), 4,73 (1H, d, ²J_{H9b-H9a} = 10,8Hz, H9'b), 5,00 (1H, ddd, ³J_{H7a-H6} = 17,2Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,5Hz, ⁴J_{H7a-H4} = 0,6Hz, H7a), 5,03 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 10,4Hz, ²J_{H7b-H7a} = 1,5Hz, H7b), 5,85 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,2Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,4Hz, ³J_{H6-H4} = 8,8Hz, H6), 7,03-7,55 (25H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **147c** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 45,95 (C4), 48,56 (C9), 49,27 (C9'), 70,35 (C5), 73,14 (C8''), 73,20 (C8), 74,57 (C8'), 79,73 (C2), 81,13 (C3), 117,49 (C7), 126,80-129,32 (25*C-(m, o, p)-Ph), 136,80 (Cipso), 137,16 (Cipso), 137,47 (C6), 137,70 (Cipso), 138,45 (Cipso), 138,61 (Cipso), 171,32 (C1).

Synthèse du (2S,3S,4R)-N,N-dibenzyl-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-enamide (**147a**)



Le protocole d'amidation est aussi appliqué sur le composé **145a** pour donner l'amide **147a** (91%) sous forme visqueuse d'huile jaune.

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₄₂H₄₃NNaO₄ 648,3084; trouvée 648,3075

[α]_D = -10,1 (c 1,83 - CH₂Cl₂)

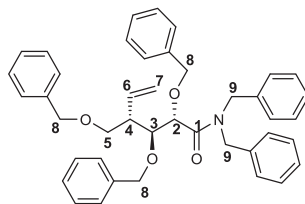
RMN ¹H du **147a** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 2,82 (1H, m, H4), 3,33 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 6,6Hz, H5a), 3,46 (1H, pt, ²J_{H5b-H5a} = ³J_{H5b-H4} = 9,0Hz, H5b), 4,02 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 11,4Hz, H8a), 4,12 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 9,3Hz, ³J_{H3-H2} = 1,8Hz, H3), 4,20-4,54 (9H, m, H2 + 5H8 + 3H9), 4,73 (1H, d, ²J_{H9b-H9a} = 14,4Hz, H9b), 4,97 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 17,4Hz, ²J_{H7a-H7b} = 2,1Hz, H7a), 5,09 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 10,2Hz, ²J_{H7b-H7a} = 2,1Hz, H7b), 5,81 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,2 Hz, ³J_{H6-H4} = 9,9Hz, H6), 7,12 – 7,49 (25H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **147a** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 46,32 (C4), 43,32 (C9), 49,54 (C9'), 70,53 (C5), 71,25 (C8), 72,90 (C8'), 74,70 (C8''), 75,30 (C2), 79,27 (C3), 119,35 (C7), 127,19 (2*C-(o,m)-Ph), 127,42 (C-(p)-Ph), 127,57 (2*C-(o,m)-Ph), 127,63 (C-(p)-Ph), 127,68 (C-(p)-Ph), 127,70 (C-(p)-Ph), 127,83 (C-(p)-Ph + 2*C-(o,m)-Ph), 128,09 (2*C-(o,m)-Ph), 128,26 (2*C-(o,m)-Ph), 128,41 (2*C-(o,m)-Ph), 128,43 (2*C-(o,m)-Ph), 128,67 (2*C-(o,m)-Ph), 128,85 (2*C-(o,m)-Ph), 129,30 (2*C-(o,m)-Ph), 134,90 (C6), 136,86 (Cipso), 137,12 (Cipso), 137,81 (Cipso), 138,34 (Cipso), 138,60 (Cipso), 172,01 (C1).

Synthèse du (2S,3S,4S)-N,N-dibenzyl-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-enamide
(147b)



Une nouvelle fois le protocole d'amidation est appliqué au composé **145b** pour obtenir l'amide **147b** (81%) sous forme d'huile incolore d'une grande pureté.

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₄₂H₄₃NNaO₄ 648,3084; trouvée 648,3075

[α]_D = -10,7 (c 3,15 - CH₂Cl₂)

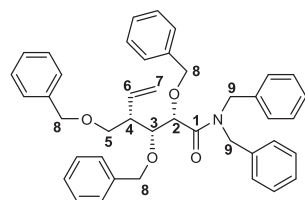
RMN ¹H du **147b** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 3,06 (1H, m, H4), 3,63 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 6,3Hz, H5a), 3,78 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,3Hz, ³J_{H5b-H4} = 6,9Hz, H5b), 4,13 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 8,7Hz, ³J_{H3-H2} = 2,7Hz, H3), 4,23 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 11,4Hz, H8a), 4,34-4,44 (3H, m, 2H8' + H9a), 4,50-4,62 (5H, m, H8b + 2H8'' + 2H9'), 4,71 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 8,7Hz, H2), 4,81 (1H, d, ²J_{H9b-H9a} = 14,4Hz, H9b), 5,18 (1H, ³J_{H7a-H6} = 10,8Hz, ²J_{H7a-H7b} = ⁴J_{H7a-H4} = 1,8Hz, H7a), 5,23 (1H, ptd, ³J_{H7b-H6} = 17,4Hz, ²J_{H7b-H7a} = ⁴J_{H7b-H4} = 1,5Hz, H7b), 5,92 (1H, ddd, ³J_{H6-H7b} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7a} = 10,5Hz, ³J_{H6-H4} = 8,1Hz, H6), 7,12-7,47 (25H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **147b** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 45,08 (C4), 48,86 (C9), 49,43 (C9'), 70,02 (C5), 71,53 (C8), 73,18 (C8'), 74,27 (C8''), 76,10 (C2), 81,95 (C3), 117,12 (C7), 127,13 (2*C-(p)-Ph), 127,49 (2*C-(o,m)-Ph), 127,54 (C-(p)-Ph), 127,58 (C-(p)-Ph), 127,68 (2*C-(o,m)-Ph), 127,71 (2*C-(o,m)-Ph), 127,75 (C-(p)-Ph), 128,01 (2*C-(o,m)-Ph), 128,29 (2*C-(o,m)-Ph), 128,33 (2*C-(o,m)-Ph), 128,36 (2*C-(o,m)-Ph), 128,58 (2*C-(o,m)-Ph), 128,80 (2*C-(o,m)-Ph), 129,06 (2*C-(o,m)-Ph), 136,83 (Cipso), 137,16 (Cipso), 137,47 (C6), 137,74 (Cipso), 138,39 (2*Cipso), 171,93 (C1).

Synthèse du (2S,3R,4S)-N,N-dibenzyl-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-enamide
(147d)



Le composé **145d** est transformé en amide dibenzylé selon le protocole ci-dessus pour former le composé **147d** (71%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₄₂H₄₃NNaO₄ 648,3084; trouvée 648,3075

[α]_D = -7,2 (c 3,42 - CH₂Cl₂)

RMN ¹H du **147d** (CDCl₃, 400MHz)

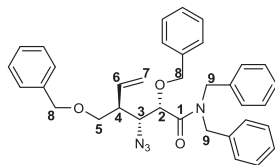
δ = 2,69 (1H, m, H4), 3,34 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,2Hz, ³J_{H5a-H4} = 6,0Hz, H5a), 3,51 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,2Hz, ³J_{H5b-H4} = 8,0Hz, H5b), 4,30 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 8,0Hz, ³J_{H3-H2} = 2,8Hz, H3), 4,35 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,0Hz, H8a), 4,41 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,0Hz, H8b), 4,42 (1H, d, ²J_{H9a-H9b} = 15,3Hz, H9a),

4,47-4,61 (5H, m, H2 + 2H8' + H8''a + H9'a), 4,66 (1H, d, $^2J_{H9'b-H9'a} = 15,3\text{Hz}$, H9'b), 4,77 (1H, d, $^2J_{H9b-H9a} = 15,3\text{Hz}$, H9b), 4,78 (1H, d, $^2J_{H8''b-H8''a} = 11,1\text{Hz}$, H8''b), 5,05 (1H, dd, $^3J_{H7a-H6} = 17,6\text{Hz}$, $^2J_{H7a-H7b} = 1,6\text{Hz}$, H7a), 5,14 (1H, dd, $^3J_{H7b-H6} = 10,5\text{Hz}$, $^2J_{H7b-H7a} = 1,6\text{Hz}$, H7b), 5,89 (1H, ddd, $^3J_{H6-H7a} = 17,4\text{Hz}$, $^3J_{H6-H7b} = 10,5\text{Hz}$, $^3J_{H6-H4} = 9,0\text{Hz}$, H6), 6,96-7,41 (25H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **147d** (CDCl_3 , 100MHz)

$\delta = 45,73$ (C4), 48,11 (C9), 49,52 (C9'), 70,73 (C5), 72,83 (C8), 73,04 (C8'), 75,01 (C8''), 78,96 (C3), 81,59 (C2), 119,03 (C7), 127,23 (2*C-(o,m)-Ph), 127,52 (C-(p)-Ph), 127,63 (C-(p)-Ph), 127,69 (2*C-(p)-Ph), 127,76 (C-(p)-Ph), 127,84 (2*C-(o,m)-Ph), 127,89 (2*C-(o,m)-Ph), 127,94 (2*C-(o,m)-Ph), 128,30 (2*C-(o,m)-Ph), 128,38 (2*C-(o,m)-Ph), 128,44 (2*C-(o,m)-Ph), 128,70 (2*C-(o,m)-Ph), 128,92 (2*C-(o,m)-Ph), 128,98 (2*C-(o,m)-Ph), 135,18 (C6), 136,63 (Cipso), 137,17 (Cipso), 137,78 (Cipso), 138,46 (Cipso), 138,85 (Cipso), 170,45 (C1).

Synthèse du (2S,3R,4S)-3-azido-N,N-dibenzyl-2-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-enamide (**147e**)



Le composé **145e** est lui aussi transformé en amide dibenzylé selon le protocole ci-dessus pour former le composé **147e** (52%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI^+) : calculée pour $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{NaO}_3$ 583,2680; trouvée 583,2684

$[\alpha]_D = 19,2$ (c 4,02 - CH_2Cl_2)

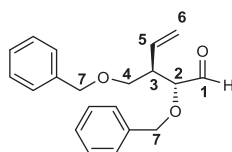
RMN ^1H du **147e** (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 2,76$ (1H, m, H4), 3,57 (1H, dd, $^2J_{H5a-H5b} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{H5a-H4} = 5,1\text{Hz}$, H5a), 3,63 (1H, dd, $^2J_{H5b-H5a} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{H5b-H4} = 4,8\text{Hz}$, H5b), 3,84 (1H, dd, $^3J_{H3-H4} = 7,2\text{Hz}$, $^3J_{H3-H2} = 4,5\text{Hz}$, H3), 4,28 (1H, d, $^2J_{H8a-H8b} = 11,4\text{Hz}$, H8a), 4,34-4,52 (5H, m, 2H8 + 3H9), 4,64 (1H, d, $^3J_{H2-H3} = 4,5\text{Hz}$, H2), 4,66 (1H, d, $^2J_{H8b-H8a} = 10,8\text{Hz}$, H8b), 4,94 (1H, d, $^2J_{H9'b-H9'a} = 14,1\text{Hz}$, H9'b), 4,98 (1H, ddd, $^3J_{H7a-H6} = 17,1\text{Hz}$, $^2J_{H7a-H7b} = 1,5\text{Hz}$, $^4J_{H7a-H4} = 0,6\text{Hz}$, H7a), 5,07 (1H, dd, $^3J_{H7b-H6} = 10,5\text{Hz}$, $^2J_{H7b-H7a} = 1,5\text{Hz}$, H7b), 5,76 (1H, ddd, $^3J_{H6-H7a} = 17,1\text{Hz}$, $^3J_{H6-H7b} = 10,5\text{Hz}$, $^3J_{H6-H4} = 8,7\text{Hz}$, H6), 7,05-7,41 (20H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **147e** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 44,95$ (C4), 48,63 (C9'), 49,17 (C9), 64,10 (C3), 70,53 (C5), 72,16 (C8), 73,44 (C8'), 77,37 (C2), 118,67 (C7), 126,79 (2*C-(p)-Ph), 127,75 (C-(p)-Ph), 127,78 (2*C-(o,m)-Ph), 127,90 (2*C-(o,m)-Ph), 127,93 (C-(p)-Ph), 128,14 (2*C-(o,m)-Ph), 128,43 (2*C-(o,m)-Ph), 128,46 (2*C-(o,m)-Ph), 128,67 (2*C-(o,m)-Ph), 128,82 (2*C-(o,m)-Ph), 129,03 (2*C-(o,m)-Ph), 136,14 (C6), 136,47 (Cipso), 137,08 (Cipso), 137,29 (Cipso), 138,08 (Cipso), 170,25 (C1).

Synthèse du (2R,3R)-2-(benzyloxy)-3-((benzyloxy)methyl)pent-4-enal (**148c**)



Le composé **112c** (0,58 g, 1,69 mmol, 1,0 éq) est dilué dans 6 ml MeOH puis est ajouté sous agitation NaIO₄ (0,9 g, 4,22 mmol, 2,5 éq) dilué dans 6 ml d'eau distillée. Le mélange est laissé sous agitation durant une heure à température ambiante. La réaction est contrôlée par CCM (Eluant AE/EP = 1/9). Le MeOH est évaporé et le résidu humide est partitionné dans de H₂O/AE. La phase aqueuse est extraite à AE (3*5 ml). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées pour donner le composé **148c** (0,51 g, 1,69 mmol, 97%) sous forme d'huile incolore.

MS (ESI⁺): m/z = 333,2 [M + Na]⁺

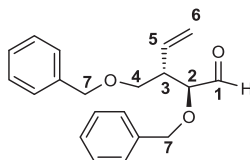
RMN ¹H du **148c** (CDCl₃, 400MHz)

δ = 2,96 (1H, m, H3), 3,53 (1H, dd, ²J_{H4a-H4b} = 9,2Hz, ³J_{H4a-H3} = 5,1Hz, H4a), 3,70 (1H, pt, ²J_{H4b-H4a} = ³J_{H4b-H3} = 9,2Hz, H4b), 3,85 (1H, dd, ³J_{H2-H3} = 4,2Hz, ³J_{H2-H1} = 1,8Hz, H2), 4,47 (2H, s, H7), 4,54 (1H, d, ²J_{H7'a-H7'b} = 11,6Hz, H7'a), 4,73 (1H, d, ²J_{H7'b-H7'a} = 11,6Hz, H7'b), 5,15 (1H, dd, ³J_{H6a-H5} = 10,4Hz, ²J_{H6a-H6b} = 1,2Hz, H6a), 5,17 (1H, dt, ³J_{H6b-H5} = 17,2Hz, ²J_{H6b-H6a} = 1,2Hz, H6b), 5,81 (1H, ddd, ³J_{H5-H6b} = 17,4Hz, ³J_{H5-H6a} = 10,4Hz, ³J_{H5-H3} = 8,4Hz, H5), 7,23-7,40 (10H, m, Ph-H), 9,68 (1H, d, ³J_{H1-H2} = 2,0Hz, H1).

RMN ¹³C du **148c** (CDCl₃, 100MHz)

δ = 47,02 (C3), 68,89 (C4), 73,14 (C7), 73,37 (C7'), 84,13 (C2), 118,22 (C6), 127,68 (2*C-(o, m)-Ph), 127,70 (C-(p)-Ph), 128,09 (2*C-(o, m)-Ph), 128,14 (C-(p)-Ph), 128,49 (2*C-(o, m)-Ph), 128,59 (2*C-(o, m)-Ph), 134,85 (C5), 137,49 (Cipso), 138,15 (Cipso), 203,45 (C1).

Synthèse du (2S,3S)-2-(benzyloxy)-3-((benzyloxy)methyl)pent-4-énal (**148b**)



Le protocole précédent de coupure oxydante par NaIO₄ est appliqué à l'identique sur le composé **112b**. Le composé **148b** (95%) est obtenu sous forme d'huile incolore après traitement et extraction. La RMN du produit montre que l'aldéhyde est en mélange avec l'hydrate correspondant.

MS (ESI⁺): m/z = 333,2 [M + Na]⁺, 349,3 [M+K]⁺, 365,2 [M+MeOH+Na]⁺.

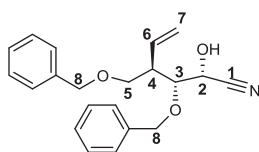
RMN ¹H du **148b** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 2,98 (1H, m, H3), 3,55 (1H, dd, ²J_{H4a-H4b} = 9,3Hz, ³J_{H4a-H3} = 5,1Hz, H4a), 3,73 (1H, pt, ²J_{H4b-H4a} = ³J_{H4b-H3} = 9,3Hz, H4b), 3,88 (1H, dd, ³J_{H2-H3} = 4,2Hz, ³J_{H2-H1} = 1,8Hz, H2), 4,50 (2H, s, H7), 4,56 (1H, d, ²J_{H7'a-H7'b} = 11,7Hz, H7'a), 4,76 (1H, d, ²J_{H7'b-H7'a} = 11,7Hz, H7'b), 5,17 (1H, ddd, ³J_{H6a-H5} = 10,2Hz, ²J_{H6a-H6b} = 1,2Hz, ⁴J_{H6a-H3} = 0,6Hz, H6a), 5,20 (1H, dt, ³J_{H6b-H5} = 17,4Hz, ²J_{H6b-H6a} = 1,2Hz, H6b), 5,84 (1H, ddd, ³J_{H5-H6b} = 17,4Hz, ³J_{H5-H6a} = 10,2Hz, ³J_{H5-H3} = 8,1Hz, H5), 7,26-7,42 (10H, m, Ph-H), 9,71 (1H, d, ³J_{H1-H2} = 1,8Hz, H1).

RMN ¹³C du **148b** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 46,93 (C3), 68,86 (C4), 73,09 (C7), 73,30 (C7'), 84,09 (C2), 118,12 (C6), 127,62 (2*C-(o, m)-Ph + C-(p)-Ph), 128,02 (2*C-(o, m)-Ph), 128,07 (C-(p)-Ph), 128,42 (2*C-(o, m)-Ph), 128,53 (2*C-(o, m)-Ph), 134,83 (C5), 137,46 (Cipso), 138,12 (Cipso), 203,27 (C1).

Synthèse du (2R,3R,4R)-3-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)-2-hydroxyhex-5-enenitrile (**151c**)



Dans un ballon de 25 ml est chargé le composé **148c** (39 mg, 0,13 mmol, 1,0 éq) dans 3 ml de DCM anhydre. Le ballon est placé sous argon à 0°C puis le $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (162 mg, 0,63 mmol, 5,0 éq) est ajouté suivi, à l'aide d'une seringue, par le TMSCN (20 μl , 0,15 mmol, 1,2 éq). Le mélange est agité durant plusieurs heures à 0°C. Le suivi de réaction se fait par CCM (Eluant AE/EP = 1/9). Comme le réactif ne disparaît pas totalement, le mélange est tout de même hydrolysé à l'aide de 3 ml de tampon phosphate à pH = 7 puis la phase organique est décantée, séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée. Une RMN du brut réactionnel montre la présence d'un mélange entre le réactif de départ et les deux cyanohydrines attendues. Le brut réactionnel est analysé par RMN ^1H (Rendement estimé environ **45%** en « syn » addition) avant d'être purifié par colonne chromatographique pour obtenir 3 fractions différentes (réactif, 7 mg, 18% / **151c**, 12 mg, 29% / mélange **151c-151c'**, 8 mg, 19%). La cyanohydrine de configuration « syn » est obtenue sous forme d'huile incolore et analysée par RMN complète.

HRMS (ESI^+): calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NNaO}_3$ 360,1570; trouvée 360,1578

RMN ^1H du **151c** (CDCl_3 , 400MHz)

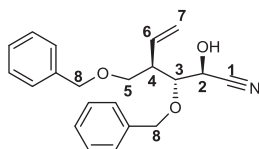
δ = 2,68 (1H, m, H4), 3,36 (1H, d, $^3J_{\text{OH-H2}} = 10,8\text{Hz}$, OH), 3,59 (1H, dd, $^2J_{\text{H5a-H5b}} = 9,2\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5a-H4}} = 4,4\text{Hz}$, H5a), 3,73 (1H, dd, $^2J_{\text{H5b-H5a}} = 9,2\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5b-H4}} = 4,0\text{Hz}$, H5b), 3,93 (1H, dd, $^3J_{\text{H3-H4}} = 8,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H3-H2}} = 2,4\text{Hz}$, H3), 4,48 (1H, d, $^2J_{\text{H8a-H8b}} = 11,6\text{Hz}$, H8a), 4,54 (1H, d, $^2J_{\text{H8b-H8a}} = 11,6\text{Hz}$, H8b), 4,56 (1H, dd, $^3J_{\text{H2-OH}} = 10,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H2-H3}} = 2,0\text{Hz}$, H2), 4,68 (1H, d, $^2J_{\text{H8'a-H8'b}} = 10,8\text{Hz}$, H8'a), 4,87 (1H, d, $^2J_{\text{H8'b-H8'a}} = 10,8\text{Hz}$, H8b), 5,23 (1H, dd, $^3J_{\text{H7a-H6}} = 10,4\text{Hz}$, $^2J_{\text{H7a-H7b}} = 1,6\text{Hz}$, H7a), 5,25 (1H, ddd, $^3J_{\text{H7b-H6}} = 17,2\text{Hz}$, $^2J_{\text{H7b-H7a}} = 1,6\text{Hz}$, $^4J_{\text{H7b-H4}} = 0,8\text{Hz}$, H7b), 5,89 (1H, ddd, $^3J_{\text{H6-H7b}} = 17,2\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H7a}} = 10,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H4}} = 9,6\text{Hz}$, H6), 7,27-7,40 (10H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **151c** (CDCl_3 , 100MHz)

δ = 46,26 (C4), 61,67 (C2), 69,69 (C5), 73,46 (C8), 75,22 (C8'), 79,04 (C3), 119,60 (C7), 119,71 (C1), 127,95 (2*C-(o, m)-Ph), 127,99 (C-(p)-Ph), 128,44 (C-(p)-Ph), 128,49 (2*C-(o, m)-Ph), 128,62 (2*C-(o, m)-Ph), 128,71 (2*C-(o, m)-Ph), 135,54 (C6), 137,16 (Cipso), 137,83 (Cipso).

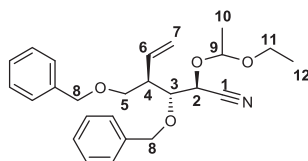
HRMS (ESI^+) du composé **151c** calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NNaO}_3$ 360,1570; trouvée 360,1578

RMN ^1H de la cyanohydrine **151c'** (CDCl_3 , 300MHz)



δ = 2,83 (1H, m, H4), 3,63 (1H, dd, $^2J_{\text{H5a-H5b}} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5a-H4}} = 3,6\text{Hz}$, H5a), 3,72 (1H, dd, $^2J_{\text{H5b-H5a}} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H5b-H4}} = 6,9\text{Hz}$, H5b), 3,83 (1H, pt, $^3J_{\text{H3-H4}} = ^3J_{\text{H3-H2}} = 5,4\text{Hz}$, H3), 4,01 (1H, d, $^3J_{\text{OH-H2}} = 9,3\text{Hz}$, OH), 4,54 (1H, d, $^2J_{\text{H8a-H8b}} = 11,7\text{Hz}$, H8a), 4,58 (1H, dd, $^3J_{\text{H2-OH}} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{\text{H2-H3}} = 5,1\text{Hz}$, H2), 4,60 (1H, d, $^2J_{\text{H8b-H8a}} = 11,7\text{Hz}$, H8b), 4,64 (1H, d, $^2J_{\text{H8'a-H8'b}} = 11,4\text{Hz}$, H8a), 4,69 (1H, d, $^2J_{\text{H8'b-H8'a}} = 11,4\text{Hz}$, H8b), 5,15-5,30 (2H, m, H7), 5,86 (1H, m, H6), 7,27-7,40 (10H, m, Ph-H).

Synthèse du (2S,3R,4R)-3-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)-2-(1-ethoxyethoxy)hex-5-enenitrile (**152c**)



Dans un ballon de 5 ml est chargé le composé **151c** (11 mg, 0,033 mmol, 1,0 éq) sous argon et dilué dans 0,2 ml de DCM anhydre. Sous agitation est ajouté le PPTS (4,1 mg, 0,016 mmol, 0,5 éq) suivi de l'éther de vinyléthyle (160 μ l, 1,06 mmol, excès) goutte-à-goutte à l'aide d'une micro seringue. Le mélange est suivi par CCM (Eluant AE/EP = 1/9). Après 1h, la réaction semble terminée et le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 0,5/9,5) afin d'obtenir le composé **152c** (10 mg, 0,024 mmol, 74%) sous forme de mélange diastéréoisomérique du fait du carbone asymétrique en position 9.

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₂₅H₃₁NNaO₄ 432,2145; trouvée 432,2147

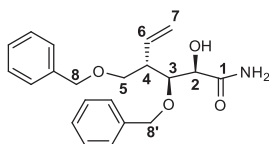
RMN ¹H du **152c** (CDCl₃, 400MHz)

δ = 1,14 + 1,20 (3H, t, ³J_{H12-H11} = 7,2Hz, H12), 1,33 + 1,34 (2H, d, ³J_{H10-H9} = 5,6Hz, H10), 2,87 (1H, m, H4), 3,46 + 3,56 (1H, dq, ²J_{H11a-H11b} = 9,6Hz, ³J_{H11a-H12} = 7,2Hz, H11a), 3,63 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,2Hz, ³J_{H5a-H4} = 4,4Hz, H5a), 3,65 + 3,67 (1H, m, H11b), 3,69 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,2Hz, ³J_{H5b-H4} = 6,4Hz, H5b), 3,87 (1H, t, ³J_{H3-H2} = ³J_{H3-H4} = 5,6Hz, H3), 4,47 + 4,48 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,0Hz, H8a), 4,52 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,0Hz, H8'b), 4,57 + 4,78 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 5,6Hz, H2), 4,61 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 11,2Hz, H8'a), 4,78 + 4,92 (1H, q, ³J_{H9-H10} = 5,6Hz, H9), 4,87 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 11,2Hz, H8'b), 5,15 + 5,16 (1H, d, ³J_{H7a-H6} = 10,4Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,6Hz, H7a), 5,19 (2H, m, H7b), 5,81 (1H, m, H6), 7,24-7,38 (10H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **152c** (CDCl₃, 100MHz)

δ = 15,00 + 15,18 (C12), 19,69 + 19,82 (C10), 45,91 + 45,96 (C4), 60,88 + 61,93 (C11), 65,16 + 67,16 (C2), 69,81 + 69,85 (C5), 73,27 + 73,29 (C8), 75,31 + 75,47 (C8'), 79,98 + 80,47 (C3), 99,33 + 101,72 (C9), 118,17 + 118,76 (C1), 118,27 + 118,37 (C7), 127,65 + 127,69 (2*C-(o, m)-Ph), 127,70 + 127,73 (C-(p)-Ph), 127,94 + 127,96 (C-(p)-Ph), 128,07 + 128,14 (2*C-(o, m)-Ph), 128,47 + 128,49 (2*C-(o, m)-Ph), 128,50 + 128,52 (2*C-(o, m)-Ph), 136,95 + 136,12 (C6), 137,91 + 137,95 (Cipso), 138,27 + 138,31 (Cipso).

Synthèse du (2R,3S,4S)-3-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)-2-hydroxyhex-5-enamide (**148bb**)



Le composé **148b** (75 mg, 0,24 mmol, 1,0 éq) est dilué dans 5 ml de DCM anhydre dans un ballon de 50 ml sous argon à 0°C puis est ajouté le MgBr₂.OEt₂ (309 mg, 1,2 mmol, 5,0 éq) suivi du TMSCN (36 μ l, 0,29 mmol, 1,2 éq). Après 2h à 0°C, le réactif semble avoir disparu en CCM (Eluant AE/EP = 1/9), le mélange est quenché par ajout de TFA (10 éq) en plusieurs portions à 0°C suivi par de l'eau distillée (2 ml). Ensuite la phase aqueuse est extraite au DCM (3*5 ml) puis les phases organiques

combinées sont lavées à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel (115 mg) est analysé par RMN confirmant la présence d'un produit issu de l'aldéhyde. Purification par colonne (Eluant AE/EP = 2/8 → 5/5) afin d'obtenir une huile incolore d'un produit de type amide non attendu (65 mg, 0,2 mmol, 75%). Le produit obtenu est de configuration « syn ». L'hydrolyse de l'amide a du se passer lors de la neutralisation du milieu par du TFA.

MS (ESI⁺): m/z = 378,3 [M + Na]⁺

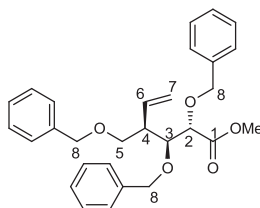
RMN ¹H de **148bb** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 2,67 (1H, m, H4), 3,67 (2H, d, ³J_{H5-H4} = 4,8Hz, H5), 3,79 (1H, d, ³J_{OH-H2} = 4,8Hz, OH), 4,17 (1H, d, ³J_{H2-OH} = 4,8Hz, H2), 4,31 (1H, d, ³J_{H3-H4} = 7,8Hz, H3), 4,50 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,3Hz, H8a), 4,53 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 10,8Hz, H8'a), 4,55 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,3Hz, Hb), 4,62 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 10,8Hz, H8'b), 5,20 (2H, m, H7), 5,91 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,3Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,4Hz, ³J_{H6-H4} = 8,3Hz, H6), 6,01 (1H, br, NH), 6,90 (1H, br, NH), 7,20-7,40 (10H, m, Ph-H).

RMN ¹³C de **148bb** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 47,54 (C4), 70,24 (C5), 72,24 (C2), 73,42 (C8), 74,45 (C8'), 78,90 (C3), 118,21 (C7), 127,82 (2*C-(o, m)-Ph + C-(p)-Ph), 127,97 (C-(p)-Ph), 128,14 (2*C-(o, m)-Ph), 128,47 (2*C-(o, m)-Ph), 128,52 (2*C-(o, m)-Ph), 136,83 (C6), 137,96 (Cipso), 137,97 (Cipso), 176,36 (C1).

Synthèse du (2S,3S,4R)-methyl 2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-enoate (**153c**)



Le composé **145c** (118 mg, 0,27 mmol, 1,0 eq) est dilué dans le MeOH à RT puis est ajouté goutte-à-goutte du H₂SO₄ (5 gouttes). Le mélange est mis à reflux pendant 2h puis le milieu acide est neutralisé et le MeOH évaporé, la phase aqueuse est extraite à AE (3*5 ml). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton et concentrées pour donner **153c** (105 mg, 0,23 mmol, 86%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₉H₃₆NaO₅ 483,2142; trouvée 483,2139

[α]_D = -11,8 (c 3,01 - CH₂Cl₂)

RMN ¹H de **153c** (CDCl₃, 300 MHz)

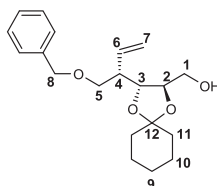
δ = 2,85 (1H, m, H4), 3,39 (1H, dd, ³J_{H5a-H4} = 5,7Hz, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, H5a), 3,51 (1H, t, ³J_{H5b-H4} = 2,7Hz, ³J_{H5b-H5a} = 9,0Hz, H5b), 3,58 (3H, s, -OMe), 3,98 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 8,1Hz, H2), 4,04 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 2,7Hz, ³J_{H3-H2} = 8,1Hz, H3), 4,35 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 11,4Hz, H8a), 4,36 (1H, d, ²J_{H8'a-H8'b} = 12,0Hz, H8'a), 4,43 (2H, s, H8''), 4,45 (1H, d, ²J_{H8'b-H8'a} = 12,0Hz, H8'b), 4,54 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 11,4Hz, H8b), 4,98 (1H, ddd, ⁴J_{H7a-H4} = 0,6Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,8Hz, ³J_{H7a-H6} = 17,1Hz, H7a), 5,07 (1H, dd, ²J_{H7b-H7a} = 1,8Hz, ³J_{H7b-H6} = 10,5Hz, H7b), 5,74 (1H, ddd, ³J_{H6-H4} = 9,3Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,5Hz, ³J_{H6-H7a} = 17,1Hz, H6), 7,12-7,31 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C de **153c** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 46,06 (C4), 51,94 (C9), 70,42 (C5), 72,62 (C8), 72,93 (C8'), 74,60 (C8''), 78,89 (C2), 78,91 (C3), 118,91 (C7), 127,623 (C-(p)-Ph), 127,65 (C-(p)-Ph), 127,75 (2*C-(o,m)-Ph), 127,80 (2*C-

(o,m)-Ph), 128,05 (C-(p)-Ph), 128,32 (2*C-(o,m)-Ph), 128,38 (2*C-(o,m)-Ph), 128,42 (2*C-(o,m)-Ph), 128,43 (2*C-(o,m)-Ph), 134,81 (C6), 137,12 (Cipso), 138,29 (Cipso), 138,32 (Cipso), 172,54 (C1).

Synthèse du ((2R,3R)-3-((S)-1-(benzyloxy)but-3-en-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)methanol
(**161**)



Dans un ballon de 100 ml sous argon est dilué le composé **73d** (0,48 g, 1,43 mmol, 1,0 éq) dans un mélange TFA 90% (2,5 ml). Après 5 minutes, le mélange est dilué dans H₂O. La phase aqueuse est extraite à CHCl₃, et les phases organiques sont lavées à NaHCO₃ saturée, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le résidu est repris dans du MeOH en présence de MeONa pour 3h. Après 2h à RT, le mélange est concentré et purifié par colonne chromatographique (AE/EP = 2/8) pour obtenir le produit avec l'hydroxyle primaire **161** (0,28 g, 0,93 mmol, 66%). Le produit est acétylé en présence d'Ac₂O dans la Pyridine anhydre pour confirmer que l'hydroxyle libre est bien le primaire et que la migration du cyclohexylidène a bien migré en position 2-3 (**161f**)

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₀H₂₈NaO₄ 355,1880; trouvée 355,1889

[α]_D = 7,8 (c 7,98 - CH₂Cl₂)

RMN ¹H du **161** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,38 (2H, br, H9), 1,50-1,66 (8H, br, H10 + H11), 2,35 (1H, br, OH), 2,50 (1H, m, H4), 3,54 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 6,3Hz, H5a), 3,59 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 12,0Hz, ³J_{H1a-H2} = 4,5Hz, H1a), 3,60 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,3Hz, ³J_{H5b-H4} = 4,5Hz, H5b), 3,76 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 12,0Hz, ³J_{H1b-H2} = 3,3Hz, H1b), 3,96 (1H, m, H2), 4,06 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 8,4Hz, ³J_{H3-H2} = 3,9Hz, H3), 4,53 (2H, s, H8), 5,16 (1H, ddd, ³J_{H7a-H6} = 17,4Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,8Hz, ⁴J_{H7a-H4} = 0,9Hz, H7a), 5,21 (1H, dd, ³J_{H7b-H6} = 10,5Hz, ²J_{H7b-Ha} = 1,8Hz, H7b), 5,83 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,4Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,5Hz, ³J_{H6-H4} = 9,0Hz, H6), 7,24-7,40 (5H, m, Ph-H).

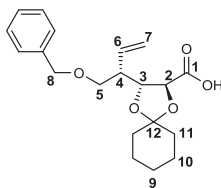
RMN ¹³C du **161** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 23,90 (C10), 24,01 (C10'), 25,22 (C9), 36,67 (C11), 36,76 (C11'), 46,32 (C4), 62,38 (C1), 71,47 (C5), 73,26 (C8), 76,14 (C3), 78,52 (C2), 109,27 (C12), 118,75 (C7), 127,69 (2*C-(o,m)-Ph), 127,71 (C-(p)-Ph), 128,48 (2*C-(o,m)-Ph), 135,11 (C6), 138,29 (Cipso).

RMN ¹H du **161f** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,37 (2H, br, H9), 1,50-1,68 (8H, br, H10 + H11), 2,07 (3H, s, H13), 2,51 (1H, m, H4), 3,54 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 6,3Hz, H5a), 3,61 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,3Hz, ²J_{H5b-H4} = 7,5Hz, H5b), 3,99-4,10 (3H, m, H1a + H2 + H3), 4,25 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 13,5Hz, ³J_{H1b-H2} = 5,7Hz, H1b), 4,51 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,3Hz, H8a), 4,56 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,3Hz, H8b), 5,18 (2H, m, H7), 5,82 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 17,1Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,2Hz, ³J_{H6-H4} = 9,0Hz, H6), 7,20-7,40 (5H, m, Ph-H).

Synthèse du (2S,3R)-3-((S)-1-(benzyloxy)but-3-en-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane-2-carboxylic acid (**161ff**)



Protocole d'oxydation classique en présence de BAIB/TEMPO dans un mélange MeCN/H₂O de l'alcool primaire **161** pour donner l'acide carboxylique **161ff** (69%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₂₀H₂₆NaO₅ 369,1672; trouvée 369,1670

[α]_D = 6,0 (c 3,90 - CH₂Cl₂)

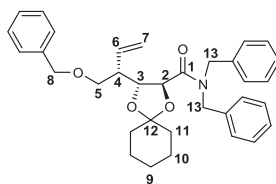
RMN ¹H du **161ff** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,40 (2H, br, H9), 1,53-1,73 (8H, m, H10 + H11), 2,77 (1H, m, H4), 3,56 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 6,3Hz, H5a), 3,64 (1H, pt, ³J_{H5b-H5a} = ³J_{H5b-H4} = 9,0Hz, H5b), 4,38 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 7,8Hz, H2), 4,45 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 7,8Hz, ³J_{H3-H4} = 2,7Hz, H3), 4,54 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,3Hz, H8a), 4,59 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,3Hz, H8b), 5,27 (2H, m, H7), 5,79 (1H, ddd, ³J_{H6-H7a} = 16,8Hz, ³J_{H6-H7b} = 10,8Hz, ³J_{H6-H4} = 9,3Hz, H6), 7,23-7,40 (5H, m, Ph-H), 9,24 (1H, br, CO₂H).

RMN ¹³C du **161ff** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 23,72 (C10), 23,82 (C10'), 25,02 (C9), 34,85 (C11), 36,29 (C11'), 46,18 (C4), 70,89 (C5), 73,04 (C8), 75,78 (C2), 77,55 (C3), 111,75 (C12), 120,16 (C6), 127,67 (2*C-(o,m)-Ph + C-(p)-Ph), 128,40 (2*C-(o,m)-Ph), 133,51 (C6), 138,04 (Cipso), 175,76 (C1).

Synthèse du (2S,3R)-N,N-dibenzyl-3-((S)-1-(benzyloxy)but-3-en-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane-2-carboxamide (**162**)



Par application du protocole d'amidation, le composé **162** (66%) est obtenu sous forme d'huile incolore à partir de l'acide carboxylique **161ff**.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₃₄H₄₀NO₄ 526,2952; trouvée 526,2952

[α]_D = 16,3 (c 2,35 - CH₂Cl₂)

RMN ¹H du **162** (CDCl₃, 300MHz)

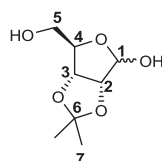
δ = 1,39 (2H, br, H9), 1,48-1,65 (8H, br, H10 + H11), 2,72 (1H, m, H4), 3,58 (1H, dd, ²J_{H5a-H5b} = 9,3Hz, ³J_{H5a-H4} = 6,6Hz, H5a), 3,66 (1H, dd, ²J_{H5b-H5a} = 9,3Hz, ³J_{H5b-H4} = 7,8Hz, H5b), 4,30 (1H, d, ²J_{H13a-H13b} = 14,7Hz, H13a), 4,48 (1H, d, ²J_{H13'a-H13'b} = 16,5Hz, H13'a), 4,50 (1H, d, ²J_{H8a-H8b} = 12,6Hz, H8a), 4,54 (1H, d, ²J_{H8b-H8a} = 12,6Hz, H8b), 4,60 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 4,5Hz, H2), 4,81 (1H, dd, ²J_{H13'b-H13'a} = 16,5Hz, H13'b), 4,83 (1H, d, ²J_{H13b-H13a} = 14,7Hz, H13b), 4,93 (1H, dd, ³J_{H3-H4} = 7,2Hz, ³J_{H3-H4} = 4,5Hz, H3), 5,14 (1H, dd, ³J_{H7a-H6} = 17,4Hz, ²J_{H7a-H7b} = 1,2Hz, H7a), 5,18 (1H, ³J_{H7b-H6} = 10,5Hz, ²J_{H7b-}

$_{H7a} = 1,2\text{Hz}$, $_{H7b}$), 5,85 (1H, ddd, $^3J_{H6-H7a} = 17,4\text{Hz}$, $^3J_{H6-H7b} = 10,5\text{Hz}$, $^3J_{H6-H4} = 9,0\text{Hz}$, H6), 7,17-7,40 (15H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **162** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 23,80$ (C10), 24,03 (C10'), 25,21 (C9), 35,64 (C11), 36,34 (C11'), 46,43 (C4), 47,72 (C13), 49,51 (C13'), 71,31 (C5), 72,92 (C8), 75,44 (C2), 77,59 (C3), 110,38 (C12), 118,58 (C7), 127,37 (2*C-(o,m)-Ph), 127,41 (C-(p)-Ph), 127,51 (C-(p)-Ph), 127,61 (2*C-(o,m)-Ph + C-(p)-Ph), 128,26 (2*C-(o,m)-Ph), 128,37 (2*C-(o,m)-Ph), 128,62 (2*C-(o,m)-Ph), 128,76 (2*C-(o,m)-Ph), 135,33 (C6), 136,75 (Cipso), 137,04 (Cipso), 138,46 (Cipso), 169,59 (C1).

Synthèse du 2,3-isopropylidène-D-ribose (**149a**)



Dans un ballon de 100 ml est suspendu du D-ribose (2 g, 13,3 mmol, 1,0 éq) dans 25 ml d'acétone. Sous agitation et à RT est ajouté 0,06 ml d'acide sulfurique concentré. La suspension est laissée durant 3h à température ambiante et suivie par CCM (Eluant AE/EP = 6/4). Une fois la réaction terminée la solution acide, devenue jaune pâle, est neutralisée par ajout de NaHCO_3 puis filtrée pour donner le produit brut. Le mélange est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 6/4) pour obtenir le composé **149a** (2,1 g, 11,0 mmol, 81%) sous forme d'huile incolore.

MS (ESI⁺): m/z: 213.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

$[\alpha]_D = -36.1$ (c 0.53, acetone)

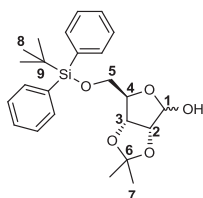
RMN ^1H du **149a** (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 1,32$ (3H, s, H7), 1,48 (3H, s, H7'), 3,53 (1H, br, OH5), 3,74 (2H, m, H5), 4,41 (1H, t, $^3J_{H4-H5} = 2,4\text{Hz}$, H4), 4,58 (1H, d, $^3J_{H3-H2} = 6,0\text{Hz}$, H3), 4,67 (1H, m, OH1), 4,84 (1H, d, $^3J_{H2-H3} = 6,0\text{Hz}$, H2), 5,41 (1H, d, $^3J_{H1-OH1} = 3,3\text{Hz}$, H1).

RMN ^{13}C du **149a** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 24,5$ (C6), 26,2 (C7), 63,3 (C5), 81,5 (C4), 86,5 (C3), 87,5 (C2), 102,5 (C1), 112,0 (C8).

Synthèse du 5-(tert-butyldiphénylsilyl)-2,3-O,O-isopropylidène-D-ribose (**149**)



Dans un ballon de 100 ml, est dilué à température ambiante le composé **149a** (0,5 g, 2,65 mmol, 1 éq) dans 11 ml de DCM anhydre. Le ballon est placé sous argon puis de la triéthylamine (0,73 ml, 5,26 mmol, 2 éq) est ajoutée suivie de la DMAP (3,2 mg, 0,026 mmol, 0,01 éq) et du TBDPSCl (0,72 ml, 2,77 mmol, 1,05 éq). Le mélange est agité durant 5h sous argon à température ambiante et suivi par

CCM (Eluant AE/EP = 1/3). Une fois la réaction terminée le DCM est évaporé et la pâte blanche obtenue est partitionnée entre de l'acétate d'éthyle et de l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3*10 ml). Les phases organiques combinées sont lavées une fois avec de la saumure puis séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel (980 mg) est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 1,5/8,5) pour obtenir le composé **149** (650 mg, 1,52 mmol, 57%) sous forme d'huile incolore. L'analyse RMN montre que le produit est un mélange anomérique de carbohydrate ($\alpha/\beta = 2/8$).

MS (ESI+): $m/z = 878.9 [2 \cdot M + Na]^+$

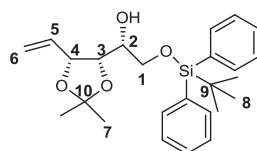
RMN ¹H du **149** (CDCl₃, 300MHz)

$\delta = 1,05$ (1,8H, s, H8), $1,09$ (7,2H, s, H8), $1,32$ (2,4H, s, H7), $1,40$ (0,6H, s, H7), $1,48$ (2,4H, s, H7'), $1,56$ (0,6H, s, H7'), $3,60-3,68$ (1H, m, H5a), $3,79-3,85$ (1H, m, H5b), $3,95$ (0,2H, d, $^3J_{OH-H1} = 11,4\text{Hz}$, OH), $4,15$ (0,8H, t, $^3J_{H4-H5} = 2,4\text{Hz}$, H4), $4,29$ (0,8H, t, $^3J_{H4-H5} = 2,4\text{Hz}$, H4), $4,53$ (0,8H, s, OH), $4,61$ (0,8H, d, $^3J_{H3-H2} = 5,7\text{Hz}$, H3), $4,67$ (0,2H, dd, $^3J_{H3-H2} = 6,3\text{Hz}$, $^3J = 4,2\text{Hz}$, H3), $4,72$ (0,8H, d, $^3J_{H2-H3} = 6,0\text{Hz}$, H2), $4,78$ (0,2H, d, $^3J_{H2-H3} = 6,0\text{Hz}$, $3J_{H2-H1} = 3,9\text{Hz}$, H2), $5,35$ (0,8H, d, $^3J_{H1-OH} = 10,8\text{Hz}$, H1), $5,63$ (0,2H, dd, $^3J_{H1-OH} = 11,2\text{Hz}$, $^3J_{H1-H2} = 3,9\text{Hz}$, H1), $7,40-7,70$ (10H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **149** (CDCl₃, 75MHz)

$\delta = 19,44 + 19,53$ (C9), $25,08 + 25,36$ (C7), $26,56 + 26,87$ (C7'), $27,25 + 27,29$ (C8), $65,90 + 66,49$ (C5), $79,89 + 87,76$ (C3), $81,66 + 87,47$ (C4), $82,03 + 82,37$ (C2), $98,43 + 103,82$ (C1), $112,52 + 113,38$ (C6), $128,31 + 128,46$ (2*C-(o, m)-Ph), $128,46 + 128,52$ (2*C-(o, m)-Ph), $130,35 + 130,43$ (C-(p)-Ph), $130,64 + 130,84$ (C-(p)-Ph), $131,90 + 132,00$ (Cipso), $132,78 + 133,03$ (Cipso), $135,96 + 136,04$ (4*C-(o, m)-Ph)

Synthèse du (R)-2-((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy)-1-((4S,5R)-2,2-diméthyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethanol (**140**)



Dans un ballon de 100 ml, Ph₃PMeBr (1,63 g, 4,55 mmol, 3 éq) est suspendu dans le THF anhydre sous argon et est refroidi à 0°C. Le ^tBuOK (562 mg, 5,0 mmol, 3,5 éq) est ensuite ajouté en plusieurs portions et la suspension de couleur jaune pâle est agitée durant 15 min à 0°C puis pendant 1h à température ambiante. Ensuite le mélange est refroidi de nouveau à 0°C, puis une solution de composé **149** (650 mg, 1,51 mmol, 1 éq) dans 6 ml THF est ajoutée à l'aide d'une seringue. Le mélange est ensuite laissé doucement remonté à température ambiante pour la nuit. La réaction est suivie par CCM (Eluant AE/EP = 8/1). Une fois la réaction terminée, le mélange est neutralisé prudemment par ajout de 5 ml d'eau distillée. La solution est ensuite extraite à AE (3*20 ml). Les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le résidu est dilué de nouveau dans de l'éther diéthylique (50 ml) puis laissé plusieurs heures au réfrigérateur. La suspension obtenue est filtrée à travers fritté. Le filtrat est concentré et purifié sur colonne de silice

(Eluant AE/EP = 1/10) pour donner le composé **150** (509 mg, 1,19 mmol, 79%) sous forme d'huile de couleur jaune.

MS (ESI⁺): m/z: 449,1 [M+Na]⁺

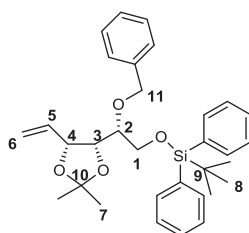
RMN ¹H du **150** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,08 (9H, s, H8), 1,35 (3H, s, H7), 1,39 (1H, s, H7'), 2,48 (1H, br, OH), 3,70 (1H, m, H2), 3,81 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 10,2Hz, ³J_{H1a-H2} = 5,4Hz, H1a), 3,88 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 10,2Hz, ³J_{H1b-H2} = 3,3Hz, H1b), 4,17 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 8,7Hz, ³J_{H3-H4} = 6,3Hz, H3), 4,71 (1H, t, ³J_{H4-H3} = ³J_{H4-H5} = 6,3Hz, H4), 5,29 (1H, d, ³J_{H6a-H5} = 10,5Hz, H6a), 5,42 (1H, d, ³J_{H6b-H5} = 17,1Hz, H6b), 6,03 (1H, ddd, ³J_{H5-H6a} = 17,1Hz, ³J_{H5-H6b} = 10,4Hz, ³J_{H5-H4} = 6,7Hz, H5), 7,31-7,77 (10H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **150** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 19,43 (C9), 25,55 (C7), 26,97 (C8), 27,87 (C7'), 65,39 (C1), 69,93 (C2), 77,60 (C3), 78,92 (C4), 108,85 (C10), 117,80 (C6), 127,86 (2*C-(o, m)-Ph), 127,91 (2*C-(o, m)-Ph), 129,93 (C-(p)-Ph), 129,97 (C-(p)-Ph), 133,07 (Cipso), 133,21 (Cipso), 134,15 (C5), 135,65 (2*C-(o, m)-Ph), 135,72 (2*C-(o, m)-Ph).

Synthèse du ((R)-2-(benzyloxy)-2-((4R,5R)-2,2-diméthyl-5-vinyl-1,3-dioxolane-4-yl)ethoxy)(tert-butyl)diphenylsilane (**151a**)



Dans un ballon sous argon est dilué le composé **150** (0,65 g, 1,53 mmol, 1,0 éq) dans du THF anhydre (7 ml). Sous agitation et à 0°C est ajouté le NaH (75 mg, 1,83 mmol, 1,2 eq) suivi du BnBr (0,35 ml, 3,0 ml, 2,0 eq). Le mélange est remonté à RT pour une nuit puis est hydrolysé par une solution saturée de NH₄Cl. Le mélange est extrait à AE (3*10 ml) puis les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton puis concentrées. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique pour donner le composé **151a** (0,70 g, 1,36 mmol, 88%).

MS (ESI⁺): m/z = 539,3 [M+Na]⁺

RMN ¹H du **151a** (CDCl₃, 300MHz)

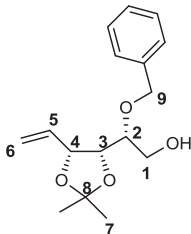
δ = 1,07 (9H, s, H8), 1,35 (3H, s, H7), 1,42 (3H, s, H7'), 3,55 (1H, ddd, ³J_{H2-H3} = 9,0Hz, ³J_{H2-H1a} = 4,8Hz, ³J_{H2-H1b} = 2,4Hz, H2), 3,88 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 11,4Hz, ³J_{H1a-H2} = 4,5Hz, H1a), 4,02 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 11,4Hz, ³J_{H1b-H2} = 2,1Hz, H1b), 4,38 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 9,0Hz, ³J_{H3-H4} = 6,3Hz, H3), 4,43 (1H, d, ²J_{H9a-H9b} = 11,1Hz, H9a), 4,70 (1H, m, H4), 4,81 (1H, d, ²J_{H9b-H9a} = 11,1Hz, H9b), 5,21 (1H, ddd, ³J_{H6a-H5} = 10,5Hz, ²J_{H6a-H6b} = 1,8Hz, ⁴J_{H6a-H4} = 1,2Hz, H6a), 5,36 (1H, ddd, ³J_{H6b-H5} = 17,1Hz, ²J_{H6b-H6a} = 1,8Hz, ⁴J_{H6b-H4} = 1,5Hz, H6b), 5,92 (1H, ddd, ³J_{H5-H6b} = 17,1Hz, ³J_{H5-H6a} = 10,5Hz, ³J_{H5-H4} = 6,9Hz, H5), 7,26-7,76 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **151a** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 19,40 (C9), 25,52 (C7), 26,93 (C8), 27,94 (C7'), 63,79 (C1), 71,90 (C11), 76,57 (C3), 78,56 (C2), 78,82 (C4), 108,56 (C10), 117,21 (C6), 127,61 (C-(p)-Ph), 127,74 (2*C-(o, m)-Ph), 127,76 (2*C-(o, m)-Ph), 127,79 (2*C-(o, m)-Ph), 128,41 (2*C-(o, m)-Ph), 129,72 (C-(p)-Ph), 129,73 (C-(p)-Ph),

133,58 (Cipso), 133,66 (Cipso), 134,60 (C5), 135,78 (2*C-(o, m)-Ph), 135,82 (2*C-(o, m)-Ph), 138,61 (Cipso).

Synthèse du (R)-2-(benzyloxy)-2-((4R,5R)-2,2-diméthyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethan-1-ol (**151**)



Le composé **151a** (0,35 g, 0,68 mmol, 1,0 eq) est désilylé en condition TBAF dans le THF anhydre à RT sur une période de 2h. Après concentration le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (AE/EP = 2,5/7,5) pour donner le composé **151** (0,18 g, 0,65 mmol, 94%) sous forme d'huile incolore.

MS (ESI⁺): m/z = 291,2 [M+Na]⁺

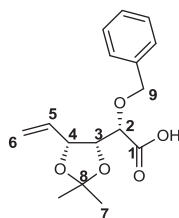
RMN ¹H du **151** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,39 (3H, s, H7), 1,49 (3H, s, H7'), 2,51 (1H, br, OH), 3,50 (1H, ddd, ³J_{H2-H3} = 8,7Hz, ³J_{H2-H1b} = 3,9Hz, ³J_{H2-H1a} = 3,0Hz, H2), 3,80 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 11,7Hz, ³J_{H1a-H2} = 3,0Hz, H1a), 3,90 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 11,7Hz, ³J_{H1b-H2} = 4,2Hz, H1b), 4,29 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 9,0Hz, ³J_{H3-H4} = 6,6Hz, H3), 4,44 (1H, d, ²J_{H9a-H9b} = 11,1Hz, H9a), 4,59 (1H, d, ²J_{H9b-H9a} = 11,1Hz, H9b), 4,73 (1H, m, H2), 5,25 (1H, ddd, ³J_{H6a-H5} = 10,5Hz, ²J_{H6a-H6b} = 1,8Hz, ⁴J_{H6a-H4} = 1,2Hz, H6a), 5,42 (1H, ptd, ³J_{H6b-H5} = 17,1Hz, ²J_{H6b-H6a} = 4J_{H6b-H4} = 1,5Hz, H6b), 5,94 (1H, ddd, ³J_{H5-H6b} = 17,1Hz, ³J_{H5-H6a} = 10,5Hz, ³J_{H5-H4} = 6,3Hz, H5), 7,24-7,43 (5H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **151** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 25,30 (C7), 27,74 (C7'), 61,27 (C1), 71,32 (C9), 77,39 (C3), 77,42 (C2), 78,48 (C4), 108,73 (C8), 117,24 (C6), 127,77 (2*C-(o, m)-Ph), 127,87 (C-(p)-Ph), 128,48 (2*C-(o, m)-Ph), 133,80 (C5), 134,86 (Cipso).

Synthèse du (S)-2-(benzyloxy)-2-((4R,5R)-2,2-diméthyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)acetic acid (**152**)



Le composé **151** est oxydé par le protocole d'oxydation appliqué avec succès (TEMPO/BAIB dans un mélange de solvant MeCN/H₂O = 5/5) ci-dessus pour donner le composé **152** (82%, Purification AE/EP = 3/7) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₁₆H₂₀NNaO₅ 315,1203; trouvée 315,1203

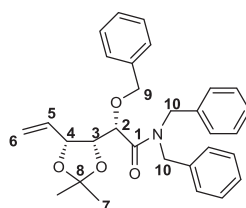
RMN ¹H du **152** (CDCl₃, 300MHz)

$\delta = 1,38$ (3H, s, H7), 1,51 (3H, s, H7'), 3,95 (1H, d, $^3J_{H2-H3} = 8,4\text{Hz}$, H2), 4,39 (1H, dd, $^3J_{H3-H2} = 8,4\text{Hz}$, $^3J_{H3-H4} = 6,0\text{Hz}$, H3), 4,44 (1H, d, $^2J_{H9a-H9b} = 11,1\text{Hz}$, H9a), 4,58 (1H, d, $^2J_{H9b-H9a} = 11,1\text{Hz}$, H9b), 4,77 (1H, m, H4), 5,24 (1H, ptd, $^3J_{H6a-H5} = 10,5\text{Hz}$, $^2J_{H6a-H6b} = ^4J_{H6a-H4} = 1,2\text{Hz}$, H6a), 5,45 (1H, ptd, $^3J_{H6b-H5} = 17,1\text{Hz}$, $^2J_{H6b-H6a} = ^4J_{H6b-H4} = 1,2\text{Hz}$, H6b), 5,91 (1H, ddd, $^3J_{H5-H6b} = 17,1\text{Hz}$, $^3J_{H5-H6a} = 10,5\text{Hz}$, $^3J_{H5-H4} = 6,0\text{Hz}$, H5), 7,26-7,41 (5H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **152** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 25,49$ (C7), 27,54 (C7'), 72,79 (C9), 77,48 (C3), 77,70 (C2), 78,36 (C4), 109,59 (C8), 117,76 (C6), 128,29 (C-(p)-Ph), 128,48 (2*C-(o, m)-Ph), 128,53 (2*C-(o, m)-Ph), 132,27 (C5), 136,61 (Cipso), 175,59 (C1).

Synthèse du (S)-N,N-dibenzyl-2-(benzyloxy)-2-((4R,5R)-2,2-diméthyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)acetamide (**153**)



Le composé **152** est transformé en amide tertiaire dibenzylé **153** (64%) par le protocole utilisé précédemment (EDCI (2 eq), HOBT (1,3 eq) NHBn₂ (2 eq) dans le DMF anhydre, purification AE/EP = 2/8).

HRMS (ESI⁺): calculée pour C₃₀H₃₄NO₄ 472,2482; trouvée 472,2460

$[\alpha]_D = -2,8$ (c 2,55 - CH₂Cl₂)

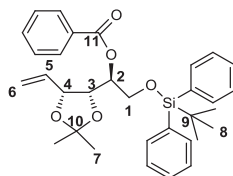
RMN ^1H du **153** (CDCl_3 , 300MHz)

$\delta = 1,40$ (3H, s, H7), 1,51 (3H, s, H7'), 4,06 (1H, d, $^2J_{H9a-H9b} = 10,8\text{Hz}$, H9a), 4,25 (1H, d, $^2J_{H10a-H10b} = 15,0\text{Hz}$, H10a), 4,36 (1H, d, $^2J_{H10'a-H10'b} = 17,1\text{Hz}$, H10'a), 4,40 (1H, d, $^3J_{H2-H3} = 6,3\text{Hz}$, H2), 4,48 (1H, $^2J_{H9b-H9a} = 10,8\text{Hz}$, H9b), 4,53 (1H, dd, $^3J_{H3-H4} = 9,3\text{Hz}$, $^3J_{H3-H2} = 6,3\text{Hz}$, H3), 4,76 (1H, m, H4), 4,83 (1H, d, $^2J_{H10'b-H10'a} = 17,1\text{Hz}$, H10'b), 5,17 (1H, ptd, $^3J_{H6a-H5} = 10,5\text{Hz}$, $^2J_{H6a-H6b} = ^4J_{H6a-H4} = 1,5\text{Hz}$, H6a), 5,25 (1H, $^2J_{H10b-H10a} = 15,0\text{Hz}$, H10b), 5,39 (1H, ptd, $^3J_{H6b-H5} = 17,1\text{Hz}$, $^2J_{H6b-H6a} = ^4J_{H6b-H4} = 1,5\text{Hz}$, H6b), 5,80 (1H, ddd, $^3J_{H5-H6b} = 17,1\text{Hz}$, $^3J_{H5-H6a} = 10,5\text{Hz}$, $^3J_{H5-H4} = 6,0\text{Hz}$, H5), 7,15-7,41 (15H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **153** (CDCl_3 , 75MHz)

$\delta = 25,13$ (C7), 27,52 (C7'), 49,02 (C10), 49,42 (C10'), 61,68 (C9), 75,97 (C2), 78,00 (C3), 78,40 (C4), 109,13 (C8), 117,57 (C6), 127,03 (2*C-(o, m)-Ph), 127,45 (C-(p)-Ph), 127,81 (C-(p)-Ph), 128,03 (C-(p)-Ph), 128,29 (2*C-(o, m)-Ph), 128,33 (2*C-(o, m)-Ph), 128,42 (2*C-(o, m)-Ph), 128,53 (2*C-(o, m)-Ph), 128,97 (2*C-(o, m)-Ph), 133,69 (C5), 137,03 (Cipso), 137,06 (Cipso), 137,10 (Cipso), 170,83 (C1).

Synthèse du (S)-2-((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)-1-((4R,5R)-2,2-diméthyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)éthyl benzoate (**154a**)



Dans un ballon de 100 ml, le composé **150** (300 mg, 0,68 mmol, 1,0 éq) est dilué dans 10 ml de THF anhydre. Le ballon est placé sous argon à 0°C avant d'ajouter la triphénylphosphine (356 mg, 1,3-mmol, 2,0 éq), l'acide benzoïque (113 mg, 0,89 mmol, 1,3 éq) et le DIAD (0,2 ml, 1,03 mmol, 1,5 éq) à l'aide d'une seringue. Le mélange est ensuite laissé remonter à température ambiante pour la nuit. La réaction est suivie par CCM (Eluant AE/EP = 1/10), puis une fois la réaction terminée le mélange est concentré et purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 0,5/10,5). Le composé **154a** (277 mg, 0,51 mmol, 75%) est obtenu sous forme d'une huile incolore.

MS (ESI⁺): m/z = 553,3 [M+Na]⁺

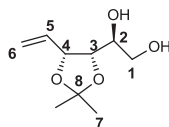
RMN ¹H du **154a** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 1,03 (9H, s, H8), 1,34 (3H, s, H7), 1,45 (3H, s, H7'), 4,15 (1H, td, ³J_{H2-H1a} = ³J_{H2-H3} = 6,0Hz, ³J_{H2-H1b} = 2,4Hz, H2), 4,28 (1H, dd, ²J_{H1a-H1b} = 12,0Hz, ³J_{H1a-H2} = 5,4Hz, H1a), 4,37 (1H, dd, ²J_{H1b-H1a} = 12,0Hz, ³J_{H1b-H2} = 2,4Hz, H1b), 4,39 (1H, pt, ³J_{H3-H2} = ³J_{H3-H4} = 6,3Hz, H3), 4,64 (1H, m, H4), 5,09 (1H, pdt, ³J_{H6a-H5} = 10,5Hz, ²J_{H6a-H6b} = ⁴J_{H6a-H4} = 1,2Hz, H6a), 5,22 (1H, pdt, ³J_{H6b-H5} = 16,8Hz, ²J_{H6b-H6a} = ⁴J_{H6b-H4} = 1,2Hz, H6b), 5,83 (1H, ddd, ³J_{H5-H6b} = 17,1Hz, ³J_{H5-H6a} = 10,2Hz, ³J_{H5-H4} = 6,9Hz), 7,15-7,80 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **154a** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 19,4 (C9), 25,16 (C7), 26,89 (C8), 27,44 (C7'), 66,81 (C1), 70,77 (C2), 78,55 (C4), 78,98 (C3), 110,54 (C10), 118,60 (C6), 127,44 (2*C-(o, m)-Ph), 127,63 (2*C-(o, m)-Ph), 128,13 (2*C-(o, m)-Ph), 129,54 (2*C-(o, m)-Ph), 129,67 (C-(p)-Ph), 129,78 (C-(p)-Ph), 132,67 (C-(p)-Ph), 133,21 (Cipso), 133,25 (Cipso), 133,87 (C5), 135,07 (Cipso), 135,68 (2*C-(o, m)-Ph), 135,91 (2*C-(o, m)-Ph), 165,9 (C11).

Synthèse du (S)-1-((4S,5R)-2,2-diméthyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)éthane-1,2-diol (**154b**)



Dans un ballon de 50 ml, est dilué sous argon le composé **154a** (277 mg, 0,51 mmol, 1,0 éq) dans un mélange de solvant THF/H₂O. Après avoir ajouté un excès de soude, la réaction est chauffée à reflux durant 10h et suivie par CCM (Eluant AE/EP = 1/10) qui montre qu'une bonne partie du réactif a vu ces deux protections être coupées à cause des conditions de réaction beaucoup trop forte utilisées. Le solvant est alors évaporé puis le résidu liquide est partitionné entre eau distillée et AE. La phase aqueuse est extraite à AE (3*5 ml) et les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées. Le brut réactionnel est purifié par colonne

chromatographique (éluant AE/EP=6/4) pour donner le composé **154b** (60 mg, 0,32 mmol, 62%) sous forme d'huile incolore.

MS (ESI+): $m/z = 211,1$ $[M+Na]^+$

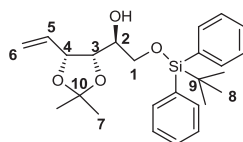
RMN 1H du **154b** ($CDCl_3$, 300MHz)

$\delta = 1,34$ (3H, s, H7), $1,45$ (3H, s, H7'), $3,03$ (2H, br, 2*OH), $3,66$ (1H, dd, $2J_{H1a-H1b} = 9,3$ Hz, $3J_{H1a-H2} = 5,7$ Hz, H1a), $3,68$ (1H, m, H2), $3,77$ (1H, dd, $2J_{H1b-H1a} = 9,3$ Hz, $3J_{H1b-H2} = 1,2$ Hz, H1b), $4,06$ (1H, dd, $3J_{H3-H2} = 8,4$ Hz, $3J_{H3-H4} = 6,3$ Hz, H3), $4,68$ (1H, ptt, $^3J_{H4-H3} = 3J_{H4-H5} = 6,60$ Hz, $4J_{H4-H6a} = 4J_{H4-H6b} = 1,2$ Hz, H4), $5,29$ (1H, ddd, $^3J_{H6a-H5} = 10,4$ Hz, $^2J_{H6a-H6b} = 1,5$ Hz, $4J_{H6a-H4} = 1,2$ Hz, H6a), $5,43$ (1H, ddd, $^3J_{H6b-H5} = 17,1$ Hz, $^2J_{H6b-H6a} = 1,5$ Hz, $4J_{H6b-H4} = 1,2$ Hz, H6b), $5,98$ (1H, ddd, $^3J_{H5-H6b} = 17,1$ Hz, $^3J_{H5-H6a} = 10,4$ Hz, $^3J_{H5-H4} = 6,9$ Hz, H5).

RMN ^{13}C du **154b** ($CDCl_3$, 300MHz)

$\delta = 25,39$ (C7), $27,80$ (C7'), $64,38$ (C1), $69,98$ (C2), $78,05$ (C3), $78,61$ (C4), $109,10$ (C8), $118,46$ (C6), $133,80$ (C5).

Synthèse du (S)-2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-1-((4S,5R)-2,2-diméthyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethanol (**154**)



Dans un ballon de 50 ml, est chargé le composé **154a** (95 mg, 0,17 mmol, 1,0 éq) à température ambiante. Ensuite, il est dilué dans une solution de 3,5 ml de MeOH 1% NaOH (62 mg, 1,56 mmol, 9,1 éq) puis laissé sous agitation à température ambiante durant 2h. Le mélange est contrôlé par CCM (Eluant AE/EP = 1/10). Une fois la réaction terminée, le solvant est évaporé puis le résidu obtenu est partitionné entre eau distillée et DCM. La phase aqueuse est extraite au DCM (3*5) puis les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 0,5/9,5) pour obtenir le produit **154** (67 mg, 0,16 mmol, 92%) sous forme d'huile incolore.

MS (ESI+): $m/z = 449,1$ $[M+Na]^+$

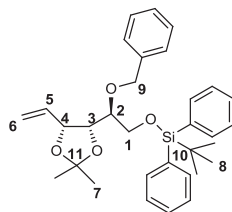
RMN 1H du **154** ($CDCl_3$, 300MHz)

$\delta = 1,09$ (9H, s, H8), $1,36$ (3H, s, H7), $1,39$ (3H, s, H7'), $2,29$ (1H, br, OH), $3,72$ (1H, ddd, $^3J_{H2-H3} = 8,7$ Hz, $^3J_{H2-H1a} = 5,1$ Hz, $^3J_{H2-H1b} = 3,3$ Hz, H2), $3,81$ (1H, dd, $^2J_{H1a-H1b} = 10,2$ Hz, $^3J_{H1a-H2} = 5,4$ Hz, H1a), $3,88$ (1H, dd, $^2J_{H1b-H1a} = 10,2$ Hz, $^3J_{H1b-H2} = 3,3$ Hz, H1b), $4,16$ (1H, dd, $^3J_{H3-H2} = 9,0$ Hz, $^3J_{H3-H4} = 6,3$ Hz, H3), $4,71$ (1H, t, $^3J_{H4-H3} = 3J_{H4-H5} = 6,6$ Hz, H4), $5,29$ (1H, dd, $^3J_{H6a-H5} = 10,5$ Hz, $^2J_{H6a-H6b} = 1,5$ Hz, H6a), $5,42$ (1H, dd, $^3J_{H6b-H5} = 17,1$ Hz, $^2J_{H6b-H6a} = 1,5$ Hz, H6b), $6,02$ (1H, ddd, $^3J_{H5-H6b} = 17,1$ Hz, $^3J_{H5-H6a} = 10,4$ Hz, $^3J_{H5-H4} = 6,6$ Hz, H5), $7,35$ - $7,75$ (10H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C du **154** ($CDCl_3$, 75MHz)

$\delta = 19,44$ (C9), $25,56$ (C7), $26,98$ (C8), $27,88$ (C7'), $65,38$ (C1), $69,94$ (C2), $77,60$ (C3), $78,93$ (C4), $108,87$ (C10), $118,83$ (C6), $127,88$ (2*C-(o, m)-Ph), $127,93$ (2*C-(o, m)-Ph), $129,95$ (C-(p)-Ph), $129,99$ (C-(p)-Ph), $133,08$ (Cipso), $133,21$ (Cipso), $134,15$ (C5), $135,66$ (2*C-(o, m)-Ph), $135,73$ (2*C-(o, m)-Ph).

Synthèse du ((S)-2-(benzyloxy)-2-((4R,5R)-2,2-diméthyl-5-vinyl-1,3-dioxolane-4-yl)ethoxy)(tert-butyl)diphenylsilane (**155a**)



Protocole de benzylation classique appliqué sur **154**. **155a** (75%) est obtenu sous forme d'huile incolore par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 1/9).

MS (ESI⁺): $m/z = 539,3$ $[M+Na]^+$

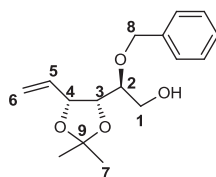
RMN ¹H du **155a** (CDCl₃, 300MHz)

$\delta = 1,09$ (9H, s, H8), $1,36$ (3H, s, H7), $1,43$ (3H, s, H7'), $3,56$ (1H, ddd, $^3J_{H2-H3} = 8,7\text{Hz}$, $^3J_{H2-H1a} = 4,8\text{Hz}$, $^3J_{H2-H1b} = 2,1\text{Hz}$, H2), $3,89$ (1H, dd, $^2J_{H1a-H1b} = 11,4\text{Hz}$, $^3J_{H1a-H2} = 4,8\text{Hz}$, H1a), $4,04$ (1H, dd, $^2J_{H1b-H1a} = 11,4\text{Hz}$, $^3J_{H1b-H2} = 2,1\text{Hz}$, H1b), $4,39$ (1H, dd, $^3J_{H3-H2} = 8,7\text{Hz}$, $^3J_{H3-H4} = 6,6\text{Hz}$, H3), $4,45$ (1H, d, $^2J_{H9a-H9b} = 11,1\text{Hz}$, H9a), $4,72$ (1H, t, $^3J_{H4-H3} = ^3J_{H4-H5} = 6,6\text{Hz}$, H4), $4,82$ (1H, d, $^2J_{H9b-H9a} = 11,1\text{Hz}$, H9b), $5,22$ (1H, d, $^3J_{H6a-H5} = 10,4\text{Hz}$, H6a), $5,37$ (1H, d, $^3J_{H6b-H5} = 17,1\text{Hz}$, H6b), $5,93$ (1H, ddd, $^3J_{H5-H6b} = 17,1\text{Hz}$, $^3J_{H5-H6a} = 10,4\text{Hz}$, $^3J_{H5-H4} = 6,6\text{Hz}$, H5), $7,21$ - $7,82$ (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **155a** (CDCl₃, 75MHz)

$\delta = 19,42$ (C10), $25,53$ (C7), $26,94$ (C8), $27,95$ (C7'), $63,82$ (C1), $71,93$ (C9), $76,58$ (C2), $78,57$ (C3), $78,84$ (C4), $108,58$ (C11), $117,25$ (C6), $127,63$ (C-(p)-Ph), $127,75$ (2*C-(o, m)-Ph), $127,78$ (2*C-(o, m)-Ph), $127,82$ (2*C-(o, m)-Ph), $128,43$ (2*C-(o, m)-Ph), $129,73$ (C-(p)-Ph), $129,75$ (C-(p)-Ph), $133,60$ (Cipso), $133,68$ (Cipso), $134,61$ (C5), $135,80$ (2*C-(o, m)-Ph), $135,84$ (2*C-(o, m)-Ph), $138,62$ (Cipso).

Synthèse du (S)-2-(benzyloxy)-2-((4R,5R)-2,2-diméthyl-5-vinyl-1,3-dioxolane-4-yl)ethanol (**155**)



Protocole de désilylation classique appliqué sur **155a**. **155** (84%) est obtenu sous forme d'huile incolore par colonne chromatographique (AE/EP = 1/9).

MS (ESI⁺): $m/z = 291,2$ $[M+Na]^+$

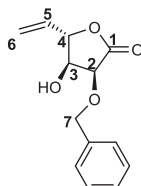
RMN ¹H du **155** (CDCl₃, 300MHz)

$\delta = 1,38$ (3H, s, H7), $1,49$ (3H, s, H7'), $2,13$ (1H, br, OH), $3,50$ (1H, ddd, $^3J_{H2-H3} = 8,7\text{Hz}$, $^3J_{H2-H1b} = 4,2\text{Hz}$, $^3J_{H2-H1a} = 3,0\text{Hz}$, H2), $3,81$ (1H, dd, $^2J_{H1a-H1b} = 12,0\text{Hz}$, $^3J_{H1a-H2} = 3,1\text{Hz}$, H1a), $3,90$ (1H, dd, $^2J_{H1b-H1a} = 12,0\text{Hz}$, $^3J_{H1b-H2} = 4,2\text{Hz}$, H1b), $4,29$ (1H, dd, $^3J_{H3-H2} = 8,7\text{Hz}$, $^3J_{H3-H4} = 6,3\text{Hz}$, H3), $4,45$ (1H, d, $^2J_{H8a-H8b} = 11,1\text{Hz}$, H8a), $4,58$ (1H, d, $^2J_{H8b-H8a} = 11,1\text{Hz}$, H8b), $4,74$ (1H, pt, $^3J_{H4-H3} = ^3J_{H4-H5} = 6,6\text{Hz}$, $^4J_{H4-H6a} = ^4J_{H4-H6b} = 1,5\text{Hz}$, H4), $5,26$ (1H, ddd, $^3J_{H6a-H5} = 10,5\text{Hz}$, $^2J_{H6a-H6b} = 1,5\text{Hz}$, $^4J_{H6a-H4} = 1,5\text{Hz}$, H6a), $5,41$ (1H, ddd, $^3J_{H6b-H5} = 17,1\text{Hz}$, $^2J_{H6b-H6a} = ^4J_{H6b-H4} = 1,5\text{Hz}$, H6b), $5,93$ (1H, ddd, $^3J_{H5-H6b} = 17,1\text{Hz}$, $^3J_{H5-H6a} = 10,5\text{Hz}$, $^3J_{H5-H4} = 6,6\text{Hz}$, H5), $7,25$ - $7,39$ (5H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **155** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 25,40 (C7), 27,85 (C7'), 61,44 (C1), 71,45 (C8), 77,46 (C2), 77,65 (C3), 78,61 (C4), 108,88 (C9), 117,41 (C6), 127,90 (2*C-(o, m)-Ph), 128,04 (C-(p)-Ph), 128,63 (2*C-(o, m)-Ph), 133,87 (C5), 137,88 (Cipso).

Synthèse du (3S,4S,5S)-3-(benzyloxy)-4-hydroxy-5-vinyldihydrofuran-2(3H)-one (**156**)



Le composé **153** (0,105 g, 2,22 mmol, 1,0 eq), est dilué dans un mélange de solvant DCM/H₂O/TFA (=7/1/1) à RT pour déprotéger l'isopropylidène. Après 2h à RT, le milieu acide est neutralisé par ajout de 5 ml de NaHCO₃ saturée. La phase aqueuse est extraite au DCM (3*5 ml). Les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton, concentrées puis purifiées par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 3/7). La caractérisation RMN montre que le produit ne possède plus la fonction amide tertiaire dibenzylé ce qui nous permet d'identifier à l'aide d'une masse le composé **156** (40 mg, 0,17 mmol, 74%) obtenu sous forme d'huile incolore.

MS (ESI⁺) : m/z = 257,0 [M+Na]⁺

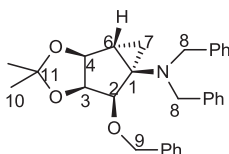
RMN ¹H du **156** (CDCl₃, 300MHz)

δ = 2,66 (1H, br, OH), 4,13 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 5,1Hz, ³J_{H3-H4} = 1,8Hz, H3), 4,18 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 4,8Hz, H2), 4,77 (1H, d, ²J_{H7a-H7b} = 11,7Hz, H7a), 4,90 (1H, m, H4), 5,04 (1H, d, ²J_{H7b-H7a} = 11,7Hz, H7b), 5,31 (1H, ddd, ³J_{H6a-H5} = 10,8Hz, ²J_{H6a-H6b} = 1,5Hz, ⁴J_{H6a-H4} = 0,9Hz, H6a), 5,42 (1H, ³J_{H6b-H5} = 17,1Hz, ²J_{H6b-H6a} = 1,5Hz, ⁴J_{H6b-H4} = 0,9Hz, H6b), 5,82 (1H, ddd, ³J_{H5-H6b} = 17,1Hz, ³J_{H5-H6a} = 10,8Hz, ³J_{H5-H4} = 5,1Hz, H5), 7,31-7,42 (5H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **156** (CDCl₃, 75MHz)

δ = 71,45 (C3), 73,18 (C7), 73,26 (C2), 83,56 (C4), 118,55 (C6), 128,49 (2*C-(o, m)-Ph), 128,76 (C-(p)-Ph), 128,89 (2*C-(o, m)-Ph), 132,05 (C5), 136,24 (Cipso), 172,94 (C1).

Synthèse du (3aS,3bR,4aR,5R,5aS)-N,N-dibenzyl-5-(benzyloxy)-2,2-dimethylhexahydrocyclopropa-[3,4]cyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-4a-amine (**157**)



Dans un ballon, est dilué le composé **153** (100 mg, 0,2 mmol, 1,0 eq) sous argon dans du THF fraîchement distillé (6 ml). A ce mélange est ajouté, à l'aide de microseingue, du Ti(OiPr)₄ (60 μ l, 0,2 mmol, 1,0 eq) et u goutte-à-goutte de iPrMgCl (0,52 ml, 0,93 mmol, 4,0 eq). Le mélange est laissé agiter à RT durant 3h supplémentaires puis il est versé dans un bain d'eau et de glace, dilué dans 10 ml d'Et₂O. Le mélange est filtré sur Célite, la phase aqueuse est ensuite extraite à Et₂O. Les phases organiques

combinées sont lavées avec une solution de saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (Eluant AE/EP = 0,5/10) pour donner le composé **157** en très petite quantité (2 mg, 2%) qui est analysé par RMN et masse exacte.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₃₀H₃₄NO₃ 456,2533; trouvée 456,2526

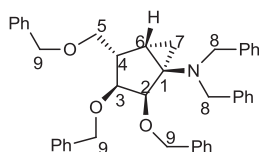
RMN ¹H du **157** (CDCl₃, 500MHz)

δ = -0,30 (1H, t, ³J_{H7a-H7b} = ²J_{H7a-H6} = 5,0Hz, H7a), 0,54 (1H, dd, ²J_{H7b-H7a} = 5,5Hz, ³J_{H7b-H6} = 9,0Hz, H7b), 1,32 (3H, s, H10), 1,50 (3H, s, H10'), 1,73 (1H, dd, ³J_{H6-H7a} = 4,5Hz, ³J_{H6-H7b} = 9,0Hz, H6), 3,90 (1H, d, ³J_{H4-H3} = 5,5Hz, H4), 3,81-4,07 (4H, br, H8), 4,23 (1H, t, ³J_{H3-H2} = ³J_{H3-H4} = 5,0Hz, H3), 4,37 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 5,5Hz, H2), 4,40 (1H, d, ²J_{H9a-H9b} = 11,5Hz, H9a), 4,92 (1H, d, ²J_{H9b-H9a} = 11,5Hz, H9b), 7,17-7,56 (15H, m, Ph-H).

RMN ¹³C du **157** (CDCl₃, 125MHz)

δ = 18,77 (C7), 26,12 (C10), 26,31 (C10'), 28,35 (C6), 53,57 (C1), 73,60 (C9), 79,42 (C4), 81,03 (C2), 82,16 (C3), 113,28 (C11), 126,63 (2*C-(p)-Ph), 127,59 (C-(p)-Ph), 127,97 (4*C-(o, m)-Ph), 128,35 (2*C-(o, m)-Ph), 128,57 (2*C-(o, m)-Ph), 129,11 (4*C-(o, m)-Ph), 138,97 (Cipso). [Le Cipso, C1 et C8 n'apparaissent pas à cause de leur proximité avec l'azote.]

Synthèse du (1R,2R,3S,4S,5S)-N,N-dibenzyl-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)bicyclo[3.1.0]hexan-1-amine (**BA**)



Dans un ballon de 25 ml est dilué **149b** (66 mg, 0,11 mmol, 1,0 eq) dans du THF (2 ml) sous argon à RT. Sous agitation est ajouté goutte-à-goutte à l'aide d'une seringue du Ti(OiPr)₄ (40 µl, 0,13 mmol, 1,2 eq), puis du chlorure d'isopropylmagnésium (230 µl, 0,42 mmol, 4,0 eq) goutte-à-goutte sur une période de 5 min. Le mélange passe de la couleur jaune pâle à la couleur noire avant de revenir de couleur claire après 2,5h. Le mélange est contrôlé par CCM (Eluant AE/EP = 1/9) puis hydrolysé avec un mélange d'eau et de glace. 10 ml d'éther diéthylique sont ajoutés à la solution puis le brut réactionnel est filtré sur Célite. La phase aqueuse est extraite à Et₂O (4*10 ml). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de NaHCO₃ (10 ml), puis avec une solution saturée de NaCl (10 ml), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées à l'évaporateur rotatif. Le brut réactionnel est purifié sur colonne d'alumine pour donner le composé **BA** sous forme d'huile incolore (18 mg, 0,031 mmol, 26%) dans un éluant AE/EP = 0,5/10.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₄₂H₄₄NO₃ 610,3316; trouvée 610,3303

[α]_D = 20,7 (c 2,05 - CH₂Cl₂)

RMN ¹H du **BA** (CDCl₃, 400MHz)

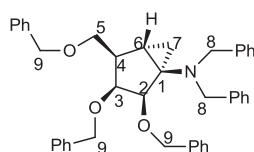
δ = 0,24 (1H, t, ²J_{H7a-H7b} = ³J_{H7a-H6} = 4,8Hz, H7a), 0,41 (1H, dd, ²J_{H7b-H7a} = 5,6Hz, ³J_{H7b-H6} = 8,4Hz, H7b), 1,43 (1H, dt, ³J_{H6-H7a} = ³J_{H6-H4} = 4,4Hz, ³J_{H6-H7b} = 8,4Hz, H6), 2,65 (1H, m, H4), 3,07 (1H, dd, ³J_{H3-H2} = 4,4Hz, ³J_{H3-H4} = 9,6Hz, H3), 3,22 (1H, dd, ³J_{H5a-H4} = 8,0Hz, ²J_{H5a-H5b} = 9,2Hz, H5a), 3,46 (1H, dd, ³J_{H5b-H4} = 4,0Hz, ²J_{H5b-H5a} = 9,2Hz, H5b), 3,71-3,95 (4H, br, H8), 4,07 (1H, d, ³J_{H2-H3} = 4,4Hz,

H2), 4,28 (1H, d, $^2J_{H9a-H9b} = 11,6\text{Hz}$, H9a), 4,33 (1H, d, $^2J_{H9'a-H9'b} = 12,0\text{Hz}$, H9'a), 4,39 (1H, d, $^2J_{H9'b-H9'a} = 12,4\text{Hz}$, H9'b), 4,47 (1H, d, $^2J_{H9''a-H9''b} = 11,2\text{Hz}$, H9''a), 4,49 (1H, d, $^2J_{H9b-H9a} = 12,0\text{Hz}$, H9b), 4,78 (1H, d, $^2J_{H9''b-H9''a} = 11,2\text{Hz}$, H9''b), 7,06-7,39 (25H, m, Ph-H).

RMN ^{13}Cdu **BA** (CDCl_3 , 100MHz)

$\delta = 17,70$ (C7), 26,63 (C6), 42,77 (C4), 50,28 (C1), 57,37 (C8), 70,82 (C5), 73,02 (C9'), 73,53 (C9), 74,11 (C9''), 79,54 (C2), 81,40 (C3), 126,64 (2*C-(p)-Ph), 127,49 (C-(p)-Ph), 127,60 (4*C-(o,m)-Ph), 127,78 (C-(p)-Ph), 127,86 (2*C-(o,m)-Ph), 128,02 (C-(p)-Ph + 4*C-(o,m)-Ph), 128,37 (2*C-(o,m)-Ph), 128,40 (2*C-(o,m)-Ph), 128,45 (2*C-(o,m)-Ph), 128,48 (2*C-(o,m)-Ph), 129,03 (2*C-(o,m)-Ph), 138,37 (Cipso), 138,81 (Cipso), 139,25 (Cipso), 141,15 (2*Cipso).

Synthèse du (1R,2R,3S,4R,5S)-N,N-dibenzyl-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)bicyclo[3.1.0]hexan-1-amine (**AA**)



Même protocole que pour le composé **149b** appliqué sur le réactif **149a** (0,136 g, 0,22 mmol) pour obtenir le composé **AA** (11 mg, 0,018 mmol, 8%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI^+) : calculée pour $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{NO}_3$ 610,3316; trouvée 610,3311

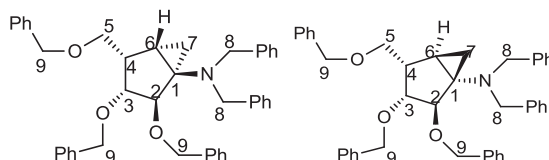
RMN ^1H d' **AA** (CDCl_3 , 400 MHz)

$\delta = 0,22$ (1H, dd, $^3J_{H7a-H6} = 4,8\text{Hz}$, $^2J_{H7a-H7b} = 5,2\text{Hz}$, H7a), 0,56 (1H, dd, $^2J_{H7b-H7a} = 5,6\text{Hz}$, $^3J_{H7b-H6} = 9,2\text{Hz}$, H7b), 1,76 (1H, dd, $^3J_{H6-H7a} = 4,4\text{Hz}$, $^3J_{H6-H7b} = 9,2\text{Hz}$, H6), 2,43 (1H, pq, $^3J_{H4-H5} = ^3J_{H4-H3} = 7,2\text{Hz}$, H4), 3,52 (1H, dd, $^3J_{H3-H2} = 4,4\text{Hz}$, $^3J_{H3-H4} = 6,8\text{Hz}$, H3), 3,75 (2H, d, $^3J = 7,2\text{Hz}$, H5), 3,76-3,85 (4H, br, H8), 4,06 (1H, d, $^3J_{H2-H3} = 4,4\text{Hz}$, H2), 4,37 (1H, d, $^2J_{H9a-H9b} = 12,0\text{Hz}$, H9a), 4,41 (1H, d, $^2J_{H9'a-H9'b} = 12,0\text{Hz}$, H9'a), 4,42 (1H, d, $^2J_{H9''a-H9''b} = 11,2\text{Hz}$, H9''a), 4,51 (1H, d, $^2J_{H9b-H9a} = 12,0\text{Hz}$, H9b), 4,56 (1H, d, $^2J_{H9'b-H9'a} = 12,0\text{Hz}$, H9'b), 4,93 (1H, d, $^2J_{H9''b-H9''a} = 11,2\text{Hz}$, H9''b), 7,05-7,44 (25H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C d' **AA** (CDCl_3 , 100MHz)

$\delta = 19,45$ (C7), 27,85 (C6), 40,50 (C4), 51,32 (C1), 70,45 (C5), 72,13 (C9), 73,34 (C9'), 74,00 (C9''), 80,26 (C2), 81,39 (C3), 126,61 (2*C-(p)-Ph), 127,17 (4*C-(o,m)-Ph), 127,28 (C-(p)-Ph), 127,54 (C-(p)-Ph), 127,57 (C-(p)-Ph), 127,98 (4*C-(o,m)-Ph), 128,02 (2*C-(o,m)-Ph), 128,24 (2*C-(o,m)-Ph), 128,34 (2*C-(o,m)-Ph), 128,45 (2*C-(o,m)-Ph), 129,09 (4*C-(o,m)-Ph), 138,61 (Cipso), 138,68 (Cipso), 139,70 (Cipso), (2*Cipso et C8 à proximité de l'azote non vu).

Synthèse du (1R,2R,3R,4S,5S)-N,N-dibenzyl-2,3-bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)bicyclo[3.1.0]hexan-1-amine (**DA**)



Le protocole de cyclisation intramoléculaire est appliqué au composé **149d** (137 mg, 0,22 mmol, 1,0 eq) pour isoler deux composés **DA** (30 mg, 0,049 mmol, 22%) et **DB** (13 mg, 0,022 mmol, 10%) sous forme d'huile incolore.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₄₂H₄₄NO₃ 610,3316; trouvée 610,3303

RMN ¹H de **DA** (CDCl₃, 400 MHz)

δ = 0,47 (1H, ddd, ⁴J_{H7a-H4} = 1,2Hz, ²J_{H7a-H7b} = 4,4Hz, ³J_{H7a-H6} = 8,4Hz, H7a), 0,83 (1H, pt, ³J_{H7b-H6} = ²J_{H7b-H7a} = 4,4Hz, H7b), 1,27 (1H, m, H6), 2,77 (1H, m, H4), 3,37 (1H, dd, ³J_{H5a-H4} = 6,8Hz, ²J_{H5a-H5b} = 9,2Hz, H5a), 3,48 (1H, dd, ³J_{H5b-H4} = 8,4Hz, ²J_{H5b-H5a} = 9,2Hz, H5b), 4,20 (1H, d, ³J_{H3-H4} = 6,4Hz, H3), 3,78-3,92 (5H, br, H2 + H8), 4,20 (1H, d, ²J_{H9a-H9b} = 10,4Hz, H9a), 4,31 (1H, d, ²J_{H9'a-H9'b} = 11,6Hz, H9'a), 4,34 (1H, d, ²J_{H9'b-H9'a} = 11,6Hz, H9'b), 4,35 (1H, d, ²J_{H9b-H9a} = 10,4Hz, H9b), 4,39 (2H, s, H9''), 7,07-7,33 (25H, m, Ph-H).

RMN ¹³C de **DA** (CDCl₃, 100 MHz)

δ = 17,89 (C7), 27,91 (C6), 42,89 (C4), 51,79 (C1), 57,77 (2*C8), 69,03 (C8), 71,44 (C8'), 72,42 (C8''), 82,53 (C3), 86,38 (C2), 126,60 (4*C-(o,m)-Ph), 127,56 (C-(p)-Ph), 127,61 (2*C-(p)-Ph), 127,65 (C-(p)-Ph), 127,72 (C-(p)-Ph), 127,78 (2*C-(o,m)-Ph), 127,99 (4*C-(o,m)-Ph), 128,05 (2*C-(o,m)-Ph), 128,46 (4*C-(o,m)-Ph), 129,10 (4*C-(o,m)-Ph), 138,70 (Cipso), 138,82 (Cipso), 138,84 (Cipso), 141,23 (2*Cipso)

HRMS (ESI⁺) de **DB** : calculée pour C₄₂H₄₄NO₃ 610,3316; trouvée 610,3303

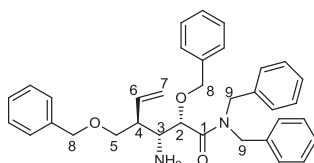
RMN ¹H de **DB** (CDCl₃, 400 MHz)

δ = 0,55 (1H, m, H7a), 0,70 (1H, m, H7b), 1,39 (1H, m, H6), 2,29 (1H, m, H4), 2,75 (1H, t, ³J_{H5a-H4} = ²J_{H5a-H5b} = 8,8Hz, H5a), 3,30 (1H, dd, ³J_{H5b-H4} = 4,4Hz, ²J_{H5b-H5a} = 8,8Hz, H5b), 3,56 (1H, t, ³J_{H3-H2} = ³J_{H3-H4} = 7,2Hz, H3), 3,68 (2H, d, ²J = 14,0Hz, 2*H8a), 3,77 (2H, d, ²J = 14,0Hz, 2*H8b), 4,18 (2H, s, H9), 4,26 (1H, d, ²J = 10,4Hz, H9'a), 4,42 (1H, d, ²J = 10,4Hz, H9'b), 4,53 (1H, d, ³J = 6,4Hz, H2), 4,71 (1H, ²J = 12,0Hz, H9''a), 4,76 (1H, ²J = 12,0Hz, H9''b), 6,94-7,49 (25H, m, Ph-H).

RMN ¹³C de **DB** (CDCl₃, 100 MHz)

δ = 16,44 (C7), 27,14 (C6), 39,18 (C4), 51,86 (C1), 57,22 (2*C8), 70,30 (C5), 72,25 (C9''), 72,58 (C9'), 73,21 (C9), 82,56 (C2), 84,66 (C3), 126,69 (2*C-(p)-Ph), 127,53 (C-(p)-Ph), 127,67 (C-(p)-Ph), 127,83 (2*C-(o,m)-Ph), 127,87 (C-(p)-Ph), 128,04 (4*C-(o,m)-Ph), 128,10 (2*C-(o,m)-Ph), 128,35 (2*C-(o,m)-Ph), 128,37 (2*C-(o,m)-Ph), 128,48 (2*C-(o,m)-Ph), 128,56 (2*C-(o,m)-Ph), 128,88 (4*C-(o,m)-Ph), 138,18 (Cipso), 138,64 (Cipso), 139,17 (Cipso), 140,73 (2*Cipso).

Synthèse du (2S,3R,4S)-3-amino-N,N-dibenzyl-2-(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)hex-5-enamide (**148**)



Même protocole que pour **BA** appliqué sur le composé **149e** (47 mg, 0,084 mmol, 1,0 éq). L'amine R-NH₂ libre (22 mg, 0,041 mmol, 49%) est isolée après traitement et colonne chromatographique (AE/EP = 3/7). Aucune trace de produit cyclisé.

HRMS (ESI⁺) : calculée pour C₃₅H₃₉N₂O₃ 535,2955; trouvée 535,2932

RMN ^1H de **148** (CDCl_3 , 400 MHz)

δ = 1,87 (2H, br, NH_2), 2,54 (1H, m, H4), 3,04 (1H, dd, $^3J_{\text{H3-H2}} = 2,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H3-H4}} = 8,4\text{Hz}$, H3), 3,55 (1H, dd, $^3J_{\text{H5a-H4}} = 5,2\text{Hz}$, $^2J_{\text{H5a-H5b}} = 9,6\text{Hz}$, H5a), 3,61 (1H, dd, $^3J_{\text{H5b-H4}} = 5,6\text{Hz}$, $^2J_{\text{H5b-H4}} = 9,6\text{Hz}$, H5b), 4,12 (1H, d, $^2J_{\text{H8a-H8b}} = 11,2\text{Hz}$, H8a), 4,20 (1H, d, $^2J_{\text{H9a-H9b}} = 16,8\text{Hz}$, H9a), 4,23 (1H, d, $^2J_{\text{H9'a-H9'b}} = 14,8\text{Hz}$, H9'a), 4,43 (4H, m, H2 + 2*H8b + H9'b), 4,67 (1H, d, $^2J_{\text{H8b-H8a}} = 11,2\text{Hz}$, H8b), 4,85 (1H, dd, $^2J_{\text{H7a-H7b}} = 2,0\text{Hz}$, $3J_{\text{H7a-H6}} = 17,2\text{Hz}$, H7a), 4,96 (1H, dd, $^2J_{\text{H7b-H7a}} = 2,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{H7b-H6}} = 10,4\text{Hz}$, H7b), 5,13 (1H, d, $^2J_{\text{H9'b-H9'a}} = 14,8\text{Hz}$, H9'b), 5,62 (1H, dt, $^3J_{\text{H6-H4}} = ^3J_{\text{H6-H7b}} = 10,4\text{Hz}$, $^3J_{\text{H6-H7a}} = 17,2\text{Hz}$, H6), 7,00-7,43 (20H, m, Ph-H).

RMN ^{13}C de **148** (CDCl_3 , 100MHz)

δ = 47,62 (C4), 48,89 (C9), 49,14 (C9'), 54,36 (C3), 71,18 (C5), 71,75 (C8), 73,23 (C8'), 75,71 (C2), 118,39 (C7), 126,57 (2*C-(o,m)-Ph), 127,42 (C-(p)-Ph), 127,65 (2*C-(o,m)-Ph), 127,72 (C-(p)-Ph), 127,89 (C-(p)-Ph), 127,99 (C-(p)-Ph), 128,44 (2*C-(o,m)-Ph), 128,46 (2*C-(o,m)-Ph), 128,49 (2*C-(o,m)-Ph), 128,90 (4*C-(o,m)-Ph), 129,12 (2*C-(o,m)-Ph), 136,52 (Cipso), 137,30 (Cipso), 137,38 (C6), 137,69 (Cipso), 138,43 (Cipso), 172,04 (C1).

